UNIVERSITE D'ALGER

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNEE 1951-1952 — N° 11

CONTRIBUTION
à
L'ETUDE DE LA THALASSEMIE
chez l'Indigène Musulman Nord-Africain

(Travail des Cliniques Médicale et Médicale Infantile.
Professeurs : G. AUBRY et Ch. SARROUY)

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le 25 Mars 1952

par

ZEVACO Pierre

Interne des Hôpitaux

Né le 30 Juillet 1925 à VICO (Corse)

MEMBRES DU JURY :

MM. SARROUY, Professeur de Clinique Médicale et Hygiène Infantile, Doyen de la Faculté ..... Président

AUBRY, Professeur de Clinique Médicale .....
GOINARD, Agrégé (Chirurgie) ..... } Juges
PORTIER, Chargé des fonctions d'Agrégé .....

1952

FACULTE DE MEDECINE D'ALGER

Nom du Candidat : ZEVACO.

Prénoms : Pierre.

Date de la soutenance : 25 Mars 1952.

Numéro d'ordre : 11

ZEVACO (Pierre)

Contribution à l'Etude de la Thalassemie chez l'Indigène Musulman Nord-Africain.

Alger, Imp. F. Michaud, 1952. In-8, 224 p.

(Thèse médecine, Alger, 1952, N° 11)

ZEVACO (Pierre)

Contribution à l'Etude de la Thalassemie chez l'Indigène Musulman Nord-Africain.

Alger, Imp. F. Michaud, 1952. In-8, 224 p.

(Thèse médecine, Alger, 1952, N° 11)

ZEVACO (Pierre)

Contribution à l'Etude de la Thalassemie chez l'Indigène Musulman Nord-Africain.

Alger, Imp. F. Michaud, 1952. In-8, 224 p.

(Thèse médecine, Alger, 1952, N° 11)

ZEVACO (Pierre)

Contribution à l'Etude de la Thalassemie chez l'Indigène Musulman Nord-Africain.

Alger, Imp. F. Michaud, 1952. In-8, 224 p.

(Thèse médecine, Alger, 1952, N° 11)

UNIVERSITE D'ALGER

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNEE 1951-1952 — N° 11

CONTRIBUTION
à
L'ETUDE DE LA THALASSEMIE
chez l'Indigène Musulman Nord-Africain

(Travail des Cliniques Médicale et Médicale Infantile.
Professeurs : G. AUBRY et Ch. SARROUY)

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le 25 Mars 1952

par

ZEVACO Pierre

Interne des Hôpitaux

Né le 30 Juillet 1925 à VICO (Corse)

MEMBRES DU JURY :

MM. SARROUY, Professeur de Clinique Médicale et Hygiène Infantile, Doyen de la Faculté ..... Président

AUBRY, Professeur de Clinique Médicale .....
GOINARD, Agrégé (Chirurgie) ..... } Juges
PORTIER, Chargé des fonctions d'Agrégé .....

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

UNIVERSITE D'ALGER

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Doyen	MM. SARROUY (O. ✻, ⛨, ⚚, A. ✪).
Doyens honoraires	LEBLANC (✻, ⚚, I. ✪).
	GILLOT (I. ✪).
	LAFFONT (O. ✻, ⚚, I. ✪, O.S)
	LEBON (C. ✻, ⚚, I. ✪).
Assesseur	GIBERTON (✻, I. ✪).

PROFESSEURS

Clinique médicale	MM. AUBRY (O. ✻, ⚚, I. ✪).
Clinique des maladies infectieuses	BENHAMOU (C. ✻, ⚚, I. ✪).
Histologie et embryologie	KEHL (I. ✪).
Chimie biologique et médicale	GIBERTON (✻, I. ✪).
Matière médicale	FOURMENT (✻, I. ✪, M. A.).
Clinique obstétricale et gynécologique	LAFFONT (O. ✻, ⚚, I. ✪, O.S).
Clinique thérapeutique médicale	LEBON (C. ✻, ⚚, I. ✪).
Physiologie	MALMEJAC (✻, I. ✪).
Anatomie pathologique et oncologie humaine et comparée	MONTPELLIER (✻, I. ✪).
Physique médicale	PORTES (O. ✻, ⚚, I. ✪).
Clinique de dermato-syphiligraphie	HADIDA (⚚).
Anatomie	RIBET (de) (✻, ⚚, I. ✪).
Clinique médicale et hygiène infantile	SARROUY (O. ✻, ⛨, ⚚, A. ✪).
Clinique ophtalmologique et ophtalmologie intertropicale	TOULANT (O. ✻, ⚚, I. ✪).
Chimie générale pharmaceutique et toxicologie	GRANGAUD (A. ✪).
Clinique chirurgicale	DUBOUCHER (✻, I. ✪).
Thérapeutique chirurgicale	N...
Hygiène, hydrologie et climatologie	LACROIX (✻, ⚚, I. ✪).
Pathologie générale et médicale	RAYNAUD R. (⚚).
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LOMBARD (✻, ⚚, I, ✪).
Pharmacie	MONNET (A. ✪).
Clinique de neuro-psychiatrie	MANCEAUX (✻, ⚚).
Parasitologie et zoologie médicale	MANDOUL (A. ✪).
Médecine légale et médecine du travail	THIODET (✻, ⚚, A. ✪).
Bactériologie	FABIANI (A. ✪).
Clinique urologique	SABADINI (⚚, I. ✪).
Botanique	ROQUES (I. ✪).
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	GIRAUD (✻).
Clinique de phtisiologie	LEVI-VALENSI (✻, ⚚).
Pathologie chirurgicale	N...
Accouchement et Obstétricie sociale	HOUEL (O. ✻, ⚚, I. ✪).

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. BENOIT (✻, ⁂, I. ✾).
CABANES. (✻, ⁂, I. ✾).
COURRIER (O. ✻, ⁂, I. ✾).
GILLOT (I. ✾).
LEBLANC (✻, ⁂, I. ✾).
MM. ABOULKER (✻, ⁂, I. ✾).
POROT (I. ✾).
RAYNAUD M. (✻, ⁂, I. ✾).
WEBER (I. ✾).

MAITRES DES CONFERENCES AGREGES

Physiologie	MM. CHARDON.
Physique médicale	CHECHAN (I. ✾).
Pharmacie	COLLET.

AGREGES

Accouchement	MM. N...
Médecine	BOULARD.
	FABREGOULE.
Pédiatrie	COMBE.
Chirurgie	N...
	LIARAS.
	VERGOZ (✻, ⁂).
Anatomie	BOURGEON (⁂).
Histologie et embryologie	N...
Chimie médicale	N...
Anatomie pathologique	LAFFARGUE.
Médecine légale	MICHAUX.
Histoire naturelle pharmaceutique	N...
Oto-rhino-laryngologie	N...
Dermato-syphiligraphie	N...
Bactériologie	N...
Chimie générale pharmaceutique et toxicologie	N...
Neuro-psychiatrie	SUTTER (✻, ⁂).
Ophtalmologie	LARMANDE.
Odonto-stomatologie	PERI.

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES SANS LIMITE DE TEMPS

Obstétrique	MM JAHIER (A. ✾).
Chirurgie	GOINARD (A. ✾).

AGREGE LIBRE

Physiologie	M. BATTEZ.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'HIPPOCRATE, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

A MES PARENTS,

A MES MAITRES,

A MES AMIS,

A tous ceux qui ont participé
à la réalisation de ce travail,

JE DEDIE CETTE THESE.

INTRODUCTION

La thalassemie est un terme général qui englobe des syndromes hématologiques presque toujours rencontrés chez des populations méditerranéennes.

Ce sont les travaux des auteurs américains qui, dès 1925, font connaître une forme particulière d'anémie avec dystrophie globulaire, splénomégalie et troubles osseux rencontrée chez des Italiens immigrés aux Etats-Unis. La maladie est retrouvée ensuite dans la péninsule, puis chez les Grecs, les Syriens et quelques populations méditerranéennes (Chypre, Egypte).

En Afrique du Nord, les cas de thalassemie qui ont été rapportés jusqu'à ces dernières années concernaient des sujets italiens : les trois malades de SANTILLANA, ainsi que celui de GATTO, étaient des Siciliens vivant en Tunisie. MM. CATTAN, CORCOS, COHEN publient en 1946 à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris un cas de maladie de Cooley chez un jeune Sicilien, toujours, âgé de 8 ans, né au Kef et résidant à Tunis.

De même la malade qui sert de matériel de thèse à CHEBATH, en 1941, pour son travail ins-

piré par le Professeur BENHAMOU est une Italienne résidant à Alger.

En 1946, MM. AUBRY et PORTIER observent et publient un cas d'anémie microdrépanocytaire chez un indigène musulman algérien.

En 1947, MM. SARROUY et CABANNES étudient dans leur service une anémie de Cooley chez un indigène musulman de 15 mois dont nous avons confirmé l'origine hérédo-familiale au cours de nos investigations systématiques. Ce cas est rapporté dans l'article des « Annales de Médecine » dont nous parlerons plus loin.

En 1949, MM. AUBRY, BOULARD, PORTIER, MESSERSCHMITT, MASSONNAT présentent un cas de maladie de Cooley « type adulte » chez une jeune Musulmane de 19 ans dans une séance de la Société Médicale des Hôpitaux d'Alger. Cette observation est l'objet d'un article paru dans la « Revue d'Hématologie ».

La même année, dans le « Traité de Médecine », édité chez Masson, à l'article « Anémie », Monsieur le Professeur BENHAMOU indique qu'il a observé une maladie de Cooley chez une jeune Mauresque de 6 ans.

A cette même époque, alors externe dans le service de Clinique Thérapeutique de M. le Professeur LEBON, nous observons, avec MM. CLAUDE, MESSERSCHMITT, MASSONNAT, STOPPA une anémie de Cooley chez une petite fille musulmane âgée de 6 ans et qui devait rapidement avoir une issue fatale. (Observation non publiée.)

En 1950, dans la séance du 17 décembre de la

Société de Pédiatrie d'Alger, MM. SARROUY et CABANNES publient une observation familiale complète de thalassemie dans une famille indigène originaire de Saint-Arnaud (Constantinois).

Au début de l'année 1951, d'autres cas de thalassémie sont observés à la Clinique Médicale, et notamment un deuxième cas de Cooley « type adulte » ainsi que plusieurs cas de thalassemia minor. Ces observations sont rapportées à la séance de la Société Médicale des Hôpitaux d'Alger du 6 Avril 1951 par MM. PORTIER, MESSERSCHMITT, MASSONNAT. A cette occasion les auteurs concluent à la fréquence et à l'importance des syndromes hématologiques méditerranéens chez l'indigène musulman nord-africain, que des enquêtes ultérieures doivent confirmer.

Au Troisième Congrès d'Hygiène et de Médecine Méditerranéenne de Palerme, en Mai 1951, une communication des mêmes auteurs, à laquelle nous sommes associé, attire l'attention sur l'importance dans la pathologie algérienne et méditerranéenne de l'individualisation de ce nouveau foyer de thalassemie.

Les observations d'enfants sont publiées par MM. SARROUY, CABANNES, MASSONAT et nous-mêmes à la séance de la Société de Pédiatrie d'Alger du 26 juillet 1951. Elles font l'objet d'un article paru dans les « Archives de la Pédiatrie ».

Enfin, un important mémoire de MM. PORTIER, CABANNES, MASSONNAT et nous-mêmes, portant sur les travaux des deux Cliniques à cette date, paraît dans les « Annales de Médecine ».

Ce travail n'est alors qu'une mise au point de

l'étude entreprise. Ses conclusions provisoires annoncent de nouvelles enquêtes qui font l'objet de notre travail et qui sont publiées dans « L'Algérie Médicale » de Janvier 1952.

En Tunisie, pour la première fois, dans le service de M. le Docteur BENMUSSA, MM. DIDIER et DIACONO étudient complètement, avec enquête familiale une maladie de Cooley chez un jeune musulman tunisien. (1)

Voici, pour illustrer ces faits deux observations résumées :

Le 10 Février 1947, entre dans le service de Monsieur le Professeur SARROUY (Clinique Médicale Infantile) le jeune D... Farid, âgé de 2 ans, habitant Bouzaréa (Alger), originaire de Kabylie (Port-Gueydon).

Cliniquement,

— anémie intense, subictère évoluant de façon fébrile depuis l'âge de 10 mois, avec intermittence.

— hépato-splénomégalie importante,

— dysmorphie cranio-faciale fait de faciès mongoloïde, crâne natiforme avec développement des bosses pariétales,

— hypotrophie nette : enfant de 8 kg. ne marchant pas encore.

Radiologiquement,

— ostéoporose diffuse du squelette,

— au crâne, typique striation en poils de brosse.

Hématologiquement (Dr. CABANNES),

---

(1) *Nous remercions bien vivement les auteurs suscités de nous avoir aimablement communiquée cette observation avant sa publication.*

— anémie à 1.000.000 de G.R. avec hypochromie et dyschromie de type « désordre hématologique méditerranéen », érythroblastose sanguine à 9.380 par mm3,

— R.G. : Hl : 6 ; H2 : 2,8.

L'évolution fatale en 6 mois l'est malgré les thérapeutiques.

L'enquête familiale faite en juin 1951 est positive chez le père et la mère de l'enfant, chez deux oncles paternels, un frère et une sœur du malade, ainsi que chez deux cousins. On note en outre la mort en bas âge de 4 de ses frères, d'un syndrome semblable — au dire des parents — à celui de notre petit malade.

Le 10 novembre 1950 entre salle Trousseau, service de la Clinique Médicale du Professeur AUBRY, un jeune Kabyle, A... Areski, âgé de 20 ans, originaire de Boghni, vu par le Dr MIQUEL à l'occasion d'un Conseil de Révision.
Cliniquement,

— anémie importante avec subictère,

— hépato-splénomégalie de trois travers de doigts,

— dysmorphie cranio-faciale à type de faciès orientaloïde avec pommettes saillantes et nez ensellé, grosse tête avec profond sillon médian antéro-postérieur séparant les deux bosses pariétales,

— infantilisme important avec gros retard de développement statural (1 m. 25) et pondéral (26 kg.) ; hypogénitalisme marqué, psychisme d'enfant de 10 ans.

Radiologiquement,

— Epaississement de la voûte, surtout des pariétaux avec aspect typique en « poils de brosse » ; lordose basilaire.

— persistance de nombreux cartilages de conjugaison.

Hématologiquement (Dr. MESSERSCHMITT) :

— G.R. : 2.630.000 ; Hb : 25 % ; hématocrite : 21 % ; Vol.

Gl, moy. 773 μ3: soit anémie microcytique vraie avec hypochromie importante et dyschromie : hématies en couronne, hématies en cible. De plus, anisopoïkilocytose avec ovalocytose. Enfin, érythroblastose discrète : 3 % des leucocytes,

— R. G. normale,

— mais, signes d'hyperhémolyse : excès d'urobiline et de stercobiline.

L'évolution comporte une réparation relative du taux de l'anémie sous l'influence des différentes thérapeutiques, mais le désordre hématologique méditerranéen et la fragilité mécanique des hématies persistent.

L'enquête familiale est positive chez le père, la mère et 5 collatéraux.

Dans les deux cas, le tableau clinique d'anémie avec hépato-splénomégalie chronique, s'accompagnant de dysmorphie cranio-faciale (faciès mongoloïde et crâne natiforme), d'infantilisme et de retard de développement important, se joint à des signes radiologiques (ostéoporose diffuse, épaississement des os de la voûte, striation en « poils de brosse »). De plus, les examens hématologiques montrent une anémie avec érythroblastose, modifications de la résistance globulaire et dystrophies globulaires présentant tous les caractères du « désordre hématologique méditerranéen ». L'évolution fatale ou peu influencée par les thérapeutiques, l'enquête familiale positive, constituent les deux éléments majeurs de confirmation diagnostique.

Il s'agit, à n'en pas douter, de deux formes d'anémie de Cooley, typiques, l'une chez un enfant de deux ans, l'autre chez un adulte de 20 ans, tous deux indigènes musulmans d'Algérie.

Il apparaît alors, que l'anémie méditerranéenne décrite pour la première fois sur le rivage de l'Afrique du Nord en 1949, s'y retrouve probablement avec une grande fréquence. En effet, VALENTINE et NEEL, étudiant les populations de Rochester et de New-York au cours des années 1928 à 1942, concluent que dans la population italienne des Etats-Unis, la maladie de Cooley dans sa forme complète se retrouve une fois sur 2.368 sujets el la forme mineure une fois sur 25 : soit 4 % des sujets examinés. Les formes mineures d'identification plus difficiles, fréquemment méconnues, sont 95 fois plus fréquentes que les maladies de Cooley.

Les enquêtes systématiques s'imposent donc pour prouver l'authenticité de ce foyer thalassemique nord-africain, en évaluer approximativement l'importance, et étudier ses conséquences sur la pathologie locale.

PLAN

Notre plan d'étude est celui-ci :

— Dans un premier chapitre, nous ferons une revue générale de la question en nous servant des remarquables travaux des auteurs américains et italiens. Pour illustrer ces notions nous rapporterons quelques-unes de nos observations.

— Dans un deuxième chapitre, après avoir indiqué les idées directrices de nos enquêtes et leurs difficultés, nous donnerons les résultats de ces études systématiques pratiquées en différentes régions d'Afrique du Nord.

— Enfin, dans nos conclusions, nous résumerons les notions essentielles que l'on doit retenir sur la maladie et nous insisterons sur les multiples incidences de l'individualisation de ce foyer nord-africain sur la pathologie locale.

Chapitre I

La Thalassemie

I. — HISTORIQUE

En 1923, B. THOMAS COOLEY observe à Détroit un frère et une sœur d'origine italienne porteurs d'une anémie progressive avec hépato-splénomégalie, faciès mongoloïde, dystrophie osseuse radiologique.

En 1925, avec LEE, il publie trois nouveaux cas de cette maladie qu'il individualise.

En 1927, COOLEY complète son étude par 7 nouvelles observations dans lesquelles se retrouvent toujours des Syriens, des Grecs et des Italiens. Il sépare alors cette « anémie érythroblastique » de l'anémie pseudo-leucémique de Von JAKSCH-HAYEM-LUZET, insistant sur le caractère « méditerranéen » de ce qu'il nomme « anaemia in children with splenomegaly and peculiar bone changes ».

En 1928, toujours avec LEE, il indique la part de la fragmentation mécanique des hématies dans l'apparition de l'anémie. Il étudie la résistance globulaire érythrocytaire aux solutions hypotoniques, séparant ainsi l'anémie qui porte alors son nom, du cadre des anémies hémolytiques familiales avec sphérocytose, type Minkoswki-Chauffard.

En Italie, RIETTI, en 1925, individualise dans la province de Ferrare chez les habitants de l'embouchure du Pô, une forme très particulière d'ictère hémolytique dans laquelle la résistance globulaire des hématies aux solutions salines est augmentée.

En 1926, GREPPI définit la caractéristique « microcytique » de la maladie et en 1931, MICHELI, les anomalies érythrocytaires morphologiques. Dans la « diathèse hémolytique constitutionnelle » de GANSSLEN s'opposent alors l'ictère hémolitique type Minkowski-Chauffard à R.G. diminuée et l'ictère hémolytique type Rietti-Greppi-Micheli à R.G. augmentée. FORNARA, entre 1940 et 1947, nomme plus complètement ce syndrome « ittero anemia con micropoïkilocitosi ed aumento della resistenza globulare ».

Dans les deux pays, les observations se multiplient. En Amérique, à côté de la maladie de Cooley, DAMESHEK étudie les « Cooley's trait ». En Italie, à côté du syndrome de Rietti-Greppi-Micheli, on étudie les maladies de Cooley typiques. Suspectée depuis 1882 par CARDARELLI-SOMMA-FEDE, puis par CANNATA et CRISTINA qui parlent en 1910 d'« anémie splénique infantile », enfin par ADAMO (1912-1914), CARONIA (1914), PICAZIO (1926), MACCARITI (1929), ce n'est qu'en 1930 que CASSANO en étudie et individualise le premier cas. En 1933, CASTAGNARI en précise les lésions radiologiques ; la même année ORTOLANI en rapporte un nouveau cas.

Parallèlement, les travaux sur les deux syndromes se complètent. En 1928, AURICCHIO relève le caractère familial des anémies spléniques infan-

tiles. MICHELI en 1935, puis ANGELINI et CAMINOPETROS en 1937 affirment avec GATTO (1942) l'existence dans le Cooley d'une condition d'homozygotisme à l'égard des désordres sanguins des géniteurs.

Les deux affections sont alors rapprochées.

En 1935, MICHELI, FRONTALI, RASI, FORNARA reconnaissent leurs ressemblances cliniques et hématologiques. Au Congrès de Médecine Interne de Bologne de cette même année, FRONTALI conclue : « Entre l'anémie splénique infantile... type Cooley et l'ictère hémolytique avec résistance globulaire augmentée de Rietti l'on note des analogies manifestes, l'on ne découvre que des différences de degrés, non d'essence ».

En 1940, PIERO FORNARA, au XVII[e] Congrès de Pédiatrie de Naples, fait du Rietti-Greppi-Micheli une forme atténuée, bénigne, de l'anémie de Cooley. En Amérique, WINTROBE réalise le même rapprochement.

En 1943, ROHR appelle l'ictère hémolytique à R.G. augmentée « type anérythroblastique de l'anémie de Cooley ».

Il manquait cependant une base solide pour effectuer ce rapprochement et ne pas se contenter de ressemblances cliniques.

En 1934, il semble que FRONTALI, ANGELINI, RASI, entrevoient le problème, en parlant d'une « microcytose vraie », avec hyperhemolyse, constantes dans la maladie de Cooley.

En 1941, STRAUSS, DALAND, FOX parlent d'anémie microcytique familiale.

En 1939, CHINI note la fréquence d'une même tare globulaire chez les deux parents des sujets atteints de maladie de Cooley.

En 1941-42, GATTO étudie 8 familles d'enfants porteurs d'anémie de Cooley. Il montre la présence d'un complexe microcytose-hyperrésistance osmotique qu'il nomme « microcartérocytose » chez les deux parents de ces malades. Il définit ce caractère comme un caractère héréditaire dominant avec effet léthal homozygote chez le malade et hétérozygote chez le porteur sain. Il objective ainsi le lien génétique des deux affections. Il reconnaît le faciès si particulier des porteurs de la tare et distingue les trois cadres cliniques de la thalassemie. Ses conclusions sont rapportées au VI[e] Congrès International de Pediatrie de Zurich (1950).

En 1941-44, VALENTINE et NEEL, en 1943, DAMESHEK et SMITH, puis HEINLE et READ, WINTROBE font les mêmes constatations.

En Italie, SILVESTRONI et BIANCO démontrent, entre 1943-1944, l'existence d'une anomalie hématologique constitutionnelle et héréditaire chez des sujets cliniquement sains : la « microcytémie ». Etudiant pendant 7 ans sur 30.000 sujets la répartition géographique de ce caractère, ils établissent de façon formelle la présence constante de cette tare dans les régions où se retrouvent maladie de Cooley et ictère type Rietti-Greppi-Micheli, le taux d'autant plus élevé de cette anomalie que les affections Cooley et R.G.M. sont plus fréquentes, enfin, en 1945-46, les rapports de ces deux affections avec la microcytose. Leurs conclusions rejoignent celles de GATTO.

Dans le même temps, toujours en Italie, VALLISNIERI à Ferrare, FORNARA à Novare et CASSANO et BENEDETTI confirment par leurs observations la mise au point de SILVESTRONI et BIANCO.

En 1946, SILVESTRONI et BIANCO constatent en Sicile l'existence d'anémie « microdrépanocytaire ». GATTO étudie avec PURAZZELLO en 1949 puis avec GORSELLO cette même association de deux anémies hérédo-familiales.

En 1946, MM. AUBRY et PORTIER l'identifient chez un indigène musulman.

En 1950, POWELL, RODARTE et NEEL en rapportent un cas dans une famille sicilienne des U.S.A.

CHOREMIS dans « The Lancet » (1951) fait de semblables constations en Grèce.

Ces faits viennent à nouveau confirmer la thèse génétique de ces syndromes hémopathiques familiaux.

Enfin, depuis 1948, à la suite des travaux de QUATTRIN sur les ictères hémolytiques constitutionnels atypiques et les ictères héréditaires non hémolytiques, on assiste au regroupement nosologique des différentes syndromes étudiés dans le cadre d'une diathèse hémolytique constitutionnelle à expression variable, avec terme de passage et aspects mixtes, entre les différentes hémopathies hérédo-familiales.

II. — TERMINOLOGIE

Les travaux sur la question tant américains qu'italiens sont si nombreux qu'il ne faut pas s'étonner des dénominations multiples de ces syn-syndromes. Chacun des auteurs cherche à marquer d'un nom suggestif le syndrome étudié, accordant une importance primordiale à tel ou tel aspect clinique ou hématologique. Aucun critère uniquement invoqué ne sert à dénommer ces affections.

En 1947, FORNARA recueille 22 dénominations différentes. Nous résumerons les principales, celles qui ont un intérêt pour notre exposé.

Historiquement, nous avons déjà dit les termes d'anémie de Cooley et de syndrome de Rietti-Greppi-Micheli.

Cliniquement, les Italiens parlent d' « anémie splénique infantile à caractère familiale ».

COOLEY insistant sur l'hématologie dénomme la maladie, qui porte alors son nom « anémie érythroblastique méditerranéenne » ; et ROHR appelle le syndrome de Rietti-Greppi-Micheli « type anérythroblastique de la maladie de Cooley ».

En 1940, DAMESHEK se basant sur l'aspect si particulier de la dyschromie érythrocytaire, propose le terme de « syndrome de cellules en cibles » — « target-cell's anemia » —, puis « target-oval-cell's syndrome », distinguant en 1943 une forme grave : la maladie de Cooley, une modérée : le syndrome de Rietti-Greppi-Micheli, une légère.

L'évolution des idées pathogéniques donne

naissance à de nouvelles dénominations qui semblent avoir plus de valeur que les précédentes.

En 1936, FORNARA à Turin, et les élèves de DI GUGLIELMO avec PINCHERLE créent le terme de « myélose érythrémique chronique » ; ils insistent sur le caractère de « mésenchymopathie primitive » de l'affection, l'intégrant dans le cadre des érythroblastoses et des myéloses, mais la différenciant de l'érythromyélose aiguë.

Du fait de la mise en évidence de l'affection, dans des populations issues du bassin méditerranéen, on parle « d'anémie méditerranéenne ».

Un instant le terme de « maladie méditerranéenne » est envisagé pour regrouper les différents syndromes.

WHIPPLE et BRADFORD créent en 1932 le terme de « thalassemie », WINTROBE en 1940, VALENTINE et NEEL en 1944 font à la suite de GATTO la distinction entre thalassemia major ou maladie de Cooley, thalassemia minor ou syndrome de Rietti-Greppi-Micheli, thalassemia minima des porteurs sains.

CHINI propose le nom de « syndromes hématologiques méditerranéens » dont la base est le « désordre hématologique méditerranéen » de MAGRASSI et LEONARDI.

Enfin SILVESTRONI et BIANCO à Rome en 1943-1946, et GATTO en 1941-1942 parlent de « microcytémie » et de « microcartérocytose ».

Tous les auteurs sont alors d'accord pour distinguer cliniquement et génétiquement :

— Les microcytémiques sains qui correspon-

dent aux porteurs sains de la tare, sans expression clinique et radiologique : ce sont les « *thalassemia minima* » de VALENTINE et NEEL;

— Les microcytémiques atteints d'une hémopathie soit grave, soit moyenne avec ou sans ictère, correspondant à l'anémie microcytique constitutionnelle : c'est le syndrome de Rietti-Greppi-Micheli ou « *thalassemia minor* » des Américains;

— Enfin les microcytémiques atteints de maladie de Cooley typique : ce sont les « *thalassemia major.* »

III. — ETIOLOGIE

1. — *REPARTITION GEOGRAPHIQUE*

Comme nous l'avons écrit, les premières constatations de la thalassemie sont faites sur des sujets Italiens, Grecs ou Syriens. Les travaux ultérieurs confirment cette première impression de maladie cantonnée au bassin méditerranéen, sur la côte septentrionale et orientale.

En Italie, les observations se multiplient. Il devient possible de dresser une carte de la thalassemie. Les provinces les plus atteintes sont : la Sardaigne, les Pouilles, l'embouchure du Pô, toujours dans des régions de basse altitude. Le bas Ferranais demeure le lieu d'origine des premières observations de maladie de Cooley comme de R.G.M. Les travaux de SILVESTRONI et BIANCO sur la répartition géographique régionale de la microcytémie corroborent ces résultats cliniques.

En effet, on a un pourcentage de malades oscillant entre un maximum de 10,25 % dans le Ferrarais et un minimum de 0,45 % à Florence avec des valeurs moyennes de 4 %, voisines de celles trouvées par VALENTINE et NEEL à Rochester.

La microcytémie étudiée sur 30.000 sujets présente également un maximum de 7 à 16 % dans le Ferrarais et un minimum de 0,47 % à Florence.

En Grèce, NITTIS, SPILIOPOULOS, CAMINOPETROS, CHOREMIS, COUMARIS étudient la thalassemie sur une grande échelle.

Au Portugal, en Espagne quelques cas spora-

diques sont retrouvés par TRINCAO, SURINYACH. Un foyer plus notable est étudié aux Baléares (Minorque).

Enfin, le foyer d'Afrique du Nord est actuellement étudié, et il semble que la Thalassemie y soit d'une fréquence à peu près comparable à celle qu'on lui connait en Italie ou en Grèce.

A Chypre, la thalassemie atteint un taux voisin de 20 %.

En Syrie elle demeure peu étudiée; elle est découverte, en 1947, par SILVESTRONI et BIANCO chez des Egyptiens.

Cette répartition géographique si particulière sert de base à la première conception étio-pathogénique des syndromes hématologiques méditerranéens.

Le caractère racial est longuement discuté par les auteurs.

Les Américains, après COOLEY, avec WINTROBE, DAMESHEK, STRAUSS, DALAND, FOX y insistent les premiers. BATY, BLACKFAN et DIAMOND, TECILAZIC, rapporteur du Congrès de Naples de 1940, CHINI, pensent qu'il existe un groupe ethnique d'origine, porteur de la tare sanguine, venu de Grèce en Italie lors des migrations helléniques vers Rome.

CHINI croit également à une unité raciale entre Italiens et Grecs d'une part, peuples d'Asie-Mineure d'autre part. Il voit dans la fréquence du Cooley dans le delta du Pô et de la Vénétie une conséquence « de vastes rapports historiques et

humains entre l'antique république vénitienne et les populations gréco-turques ».

COLARIZZI et BIDDAU travaillent dans ce sens. LEHNDORFF pense aussi que la distribution géographique dépend de l'immigration des populations grecques dans le bassin de Méditerranée Septentrionale.

GATTO défend l'existence d'une race paléo-méditerranéenne primitivement répandue dans les territoires insulaires de la Méditerranée autres que l'Italie (Grèce en particulier). Il pense, sur le vu du caractère des os zygomatiques, pouvoir identifier ce type à celui des squelettes du paléolithique supérieur découverts par GRAZIOSI dans la grotte de San Téodore à Messine (Sicile). Il demeurerait ainsi un type paléo-sicilien et paléo-sarde reliquats de cette race paléo-méditerranéenne de diffusion autrefois très grande et aujourd'hui disparue. Le type ethnique constitué par ces deux groupes serait antérieur à l'apparition de la race méditerranéenne actuelle.

SILVESTRONI et BIANCO croient en la possibilité d'apparition de la tare globulaire microcytémique, par mutation, dans un groupe ethnique commun et unique dont dériveraient les fractions ethniques italiennes et grecques et celles d'autres pays, fractions venues par immigration. Il leur semble cependant difficile d'opter entre la thèse de GATTO et celle de CHINI.

Mais en dehors du bassin méditerranéen on retrouve des cas de thalassemie disséminés. En Suisse, en Allemagne, en Angleterre puis en Bulgarie, en Argentine, en Chine, dans l'Inde, en France sont décrits des cas autochtones comme celui rapporté

par CHRISTIAENS dans les « Archives de Pédiatrie » (1950). Ceci montre la diffusion de l'affection.

En Corse, cette tare semble avoir été mise en évidence dans une observation de MM. GIRAUD, ORSINI et ROUSSEL (Pédiatrie, 1950, 2, 249-251). Il faudrait explorer cette île comme le fut Malte. Nous n'avons pu au cours de l'été 1951 réaliser ce sondage. Mais nous avons dans nos conversations avec des médecins praticiens de notre pays noté l'existence de ces infantilismes dits « spléniques ». Il nous parait presque certain que la microcytémie doive se retrouver en Corse.

CAMINOPETROS et COUMARIS rejettent la théorie de la racialité. PARADISO écrit : « Le Concept de racialité perd de plus en plus de terrain ». DE TONI fait remarquer que la province de Ravenne, qui est le centre principal de l'immigration grecque en Italie, demeure exempte de Cooley. PITTARD nie tout rapport ethnologique entre Grecs, Syriens et Italiens: Au XVII[e] Congrès des Pédiatres de Langue Italienne en 1940, VALAGUSSA, FRONTALI, NASSO, COCCHI, FORNARA affirment que si le Cooley présente un caractère familial et régional..., il ne présente aucun caractère sûr de racialité.

Pour nous, à côté des Négroïdes de la région de Biskra, nous avons retrouvé la thalassemie chez les indigènes de la région d'Alger, des Kabylies, des Hauts-Plateaux Constantinois, de l'Oranais et de Tunisie.

Nous nous bornerons à faire remarquer que l'Afrique du Nord est, du point de vue historique,

un creuset où se sont rencontrées des races diverses.

Il existe un énorme fond Berbère commun occupant l'Afrique du Nord depuis des millénaires, et dont on ignore l'origine précise, sur lequel se sont greffés des apports relativement faibles de Phéniciens, latins, germains et indo-européens (lors de l'invasion des Vandales), israélites dès les premiers siècles de notre ère, arabes et turcs, plus tardivement.

Signalons enfin la fraction ethnique noire du sud de l'Afrique du Nord existant dès le haut moyen-âge (elle pourrait être responsable des anémies drépanocytaires observes).

L'occupation de la Sicile par les Arabes, du temps de la Dynastie des Aglabites, au cours des IX^{e}, X^{e} et XI^{e} siècles, est peut-être le lien existant entre notre noyau Nord-africain et celui d'Italie. Cette occupation longue et profonde entraîna sans doute des mouvements de populations dans les deux sens avec mélanges nombreux .

Sans vouloir conclure, il nous semble qu'il y ait là un chapitre à étudier : les études médicales venant servir de matériel de confrontation aux théories historiques; celles-ci nous permettant à leur tour d'avoir des idées plus précises sur les caractères ethniques de nos indigènes Nord-africains.

Les hypothèses génétiques de SILVESTRONI et BIANCO, comme ils le font du reste remarquer, n'ont peut-être pas entièrement détruit le concept de l'origine raciale de la thalassemie, mais en ont éloigné l'origine dans le temps,, et élargi la conception.

2. — *L'AGE ET LE SEXE*

sont indifférents, ce qui cadre avec la thèse génétique. Remarquons que si la maladie de Cooley est une affection de la petite enfance entre 1 et 5 ans, on la rencontre néanmoins chez le nourrisson dans ses formes aigües pseudo-leucémiques, chez le grand enfant, l'adolescent et l'adulte même dans ses formes atténuées et prolongées. Elle y est certes plus rare ayant tué le malade dans les premiers âges de la vie.

Par contre la thalassemia minor à traduction clinique plus ou moins grave, et a fortiori la minima, découverte d'examen, s'observent à tous les âges. En gros, on peut dire que la gravité est fonction de la précocité d'apparition.

3. — *RAPPORTS DE LA THALASSEMIE AVEC LE RESTE DE LA PATHOLOGIE*

La thalassemie ne constitue nullement une affection excluant les autres : bien plus, elle semble être une toile de fond qui fragilise l'individu et le rend apte à contracter toute autre affection contagieuse. Notons une particulière sensibilité des sujets thalassémiques à la tuberculose venue fréquemment hâter l'évolution fatale de nos enfants malades atteints de Cooley; ou aggraver considérablement le pronostic, à l'origine moins sombre, d'une thalassemia minor.

SILVESTRONI et BIANCO voient dans les affections intercurrentes atteignant les microcytémi-

ques chez lesquels le gêne est masqué, la possibilité d'objectiver la tare, influençant son caractère de plus ou moins grande gravité.

Les rapports de la thalassemie avec les avitaminoses et les carences alimentaires nous ont tout autant frappé que les auteurs italiens comme COCCHI et QUATTRIN. La thalassemie se retrouve fréquemment chez les populations sous-alimentées pauvres (Sicile, Sardaigne).

Cette constatation semble pour nous particulièrement importante : la majorité des indigènes musulmans Nord-Africains ont une alimentation presque toujours déséquilibrée (très pauvre en protides animales, riches en glucides et en lipides) souvent insuffisante. Cette carence alimentaire et vitaminique nous parait être un facteur de révélation à retenir.

Nous avons pu observer par ailleurs la coexistence de thalassemie avec cirrhose du foie pourtant si rare chez les populations nord-africaines où l'alcoolisme est un facteur négligeable, en regard du facteur carentiel (aribcflavinose et groupe B, QUATTRIN).

Plus intéressants semblent les rapports, sur lesquels se sont penché Italiens et Grecs, entre thalassemie et paludisme. Ces rapports ont été très discutés.

NITIS, SPILIOPOULOS, CHOREMIS lient les deux affections par une relation de cause à effet, ayant constaté la présence du Plasmodium chez leurs malades et la guérison totale de 8 de leurs thalassemies après traitement par la quinine.

CHINI à Bari, CAREDDU en Sardaigne (1929),

ANGELINI (1935) admettent « que le paludisme des géniteurs et spécialement de la mère peut expliquer une influence étiologique dans le sens d'une blastophorie, avec comme conséquence une altération du mésenchyme hématopoïétique et ostéogénique ». Par sensibilisation et épuisement de ces deux systèmes, sous des agressions répétées, se produirait une mutation transmissible héréditairement. COCCHI admet aussi cette explication pour souligner le caractère régional plus que racial de l'anémie. CHINI, PATERNO et NICOTRA (Société Italienne d'Hématologie de Sienne) voient dans la similitude des lésions osseuses radiologiques et des cadres médullaires de ponction des deux affections une preuve de leur rapport sinon de cause à effet, comme les Grecs le pensent, du moins de prédisposition, permettant à un autre facteur, carentiel en particulier, de déclencher la mutation.

«... Tout en ne cachant pas les grandes lacunes et incertitudes existant dans l'étiopathogénie de la maladie de Cooley...il faut accorder au substratum palustre la valeur d'une importante sinon essentielle cause prédisposante... » (DOGLIOTTI).

FRONTALI avec divers auteurs italiens se borne à constater la quasi-concordance des répartitions de la malaria et de la thalassemie.

SILVESTRONI et BIANCO par contre soulignent les exceptions de la campagne romaine et de TONI, de la province de Ravenne qui, quoique fortement impaludées, ne comportent qu'une proportion infime, voire inexistante, de thalassemie.

Pour nous, sur tous les frottis de thalassémiques, nous n'avons jamais rencontré l'hématozo-

aire, alors que nous avons examiné un grand nombre d'enfants avec de la fièvre et présentant un tableau que l'on était tenté d'imputer au paludisme.

Nous pensons, néanmoins, vue la concordance des régions impaludées et l'importance de la thalassemie en ces endroits, que le paludisme même si l'on doit discuter le mécanisme de son action, peut être un facteur qui mérite d'être retenu dans l'étiologie de l'affection.

4. — *RAPPORTS DE LA THALASSEMIE AVEC LE SANG*

Les groupes sanguins ne semblent pas avoir une grande importance dans le déterminisme de l'affection. Nous n'avons pas entrepris systématiquement cette étude : aussi nous bornerons-nous à rapporter l'opinion de SILVESTRONI et BIANCO. Ces auteurs croient à une indépendance dans le chromosome entre le caractère relatif à la microcytémie et le groupe sanguin.

Ils constatent cependant en étudiant 700 microcytémiques et 800 sujets normaux qu'il semble y avoir une légère prévalence du groupe O sur le groupe A dans la microcytémie; constatation encore plus nette dans le Cooley.

En 1945, CORELLI puis en 1946 ASTALDI et REGGIANI en Italie, ROCH et BERAUD en Suisse, répondent à BENEDETTI sur la question des rapports du facteur Rh et de l'érythroblastose du Cooley. Ces deux éléments sont indépendants, opinion actuellement généralement admise.

Parmi tous ces facteurs étiologiques dont la valeur est diversement interprétée, l'un émerge et se signale par son importance : c'est la tare globulaire.

Cette tare étudiée par les auteurs Italiens surtout, est une anomalie constante et invariable dans le temps avec les thérapeutiques ou les affections intercurrentes.

Ses composantes ont une valeur respective et absolue variable : leur groupement surtout est important. Quelle soit appelée microcytémie par SILVESTRONI et BIANCO, microcartérocytose par GATTO, microschystocytose par MARMONT et BIANCHI, désordre hematologique méditerranéen par CHINI, MAGRASSI et LECNARDI, Cooley's trait par DAMESHEK, hématopoietic disorder ou thalassemia minima par SMITH, VALENTINE et NEEL, cette tare est grossièrement une anomalie érythrocytaire morphologique et tinctoriale si « absurde », disent FREUDENBERG et ESSER (1942), qu'elle est reconnaissable au premier coup d'œil.

Cette anomalie se couple à une hyperhémolyse chronique.

Nous étudierons dans le chapitre pathogénique la valeur de chacun des constituants sanguins du désordre, nous en verrons aussi les interprétations. Au cours du chapitre clinique par contre, nous retrouverons l'exposé didactique de la totalité des aspects morphologiques et de leurs variantes.

Dans ce chapitre étiologique, bornons-nous à insister sur la génétique de la question, vrai facteur fondamental — quasi-constant — du diagnostic.

La tare sanguine est comme le fond constitu-

tionnel héréditaire permettant l'apparition de divers types cliniques que nous étudierons suivant leur groupement génétique.

Se transmettant héréditairement suivant les lois de MENDEL-NAUDIN, on s'accorde à considérer ce caractère comme un caractère monomendeléen semi-dominant ou récessif incomplet.

Les faits sont ceux-ci : la tare est toujours retrouvée dans l'ascendance.

Si un seul des géniteurs en est porteur, 50 % des enfants sont atteints seulement.

Indifféremment filles et garçons deviennent microcytémiques : ils sont porteurs hétérozygotes de la tare.

Les anémiques microcytiques constitutionnels ou thalassemia minor sont de famille dont un seul ascendant est porteur de la microcytémie.

Les maladies de Cooley ou thalassemia major sont de famille dont les deux ascendants portent le désordre.

Le schéma génétique est ainsi envisagé encadrant les schémas cliniques :

— Hétérozygotes en retard de la microcytémie :

Microcytiques porteurs sains de la tare : thalassemia minima ;

Anémiques microcytiques constitutionnels : thalassemia minor.

— Homozygotes en regard de la microcytémie ;

Ces conclusions que la majorité des auteurs admettent ont une valeur certaine : elles sont fondées sur des études minutieuses et nombreuses de SILVESTRONI et BIANCO en particulier (39.000 sujets en 7 ans et 346 familles de 44 Cooley étudiés dans le Ferrarais).

Elles souffrent cependant quelques réserves : CHINI y insiste le premier.

Dans une première série de 40 familles, SILVESTRONI et BIANCO retrouvent la tare 38 fois chez les deux parents; dans une deuxième série de 23 familles elle est présente 21 fois; enfin, 106 fois certainement retrouvée, 3 fois de façon douteuse et une fois certainement absente dans une troisième série de 110 familles.

Les interprétations de ces exceptions sont les suivantes :

En premier lieu SILVESTRONI et BIANCO, VALENTINE et NEEL (1947), SMITH (1948), pensent que la tare est parfois si discrète chez les parents qu'il devient nécessaire pour la mettre en évidence d'étudier tout l'arbre généalogique familial, le « ceppo » italien; ceci afin de la retrouver chez les grands-parents ou les collatéraux du malade : 6 fois sur 220, les auteurs ont pu faire cette preuve.

Le gène est parfois masqué et révélé à l'occasion d'une poussée anémique ou d'une infection intercurrente.

Il faut songer ensuite que les Cooley « type adulte » malgré les signes cliniques, sont souvent confondues avec des formes graves de thalassemia

minor : il n'est donc pas étonnant de ne retrouver la tare que chez un seul des ascendants.

4 fois SILVESTRONI et BIANCO comme VALLISNIERI ont réussi à obtenir l'aveu d'une paternité extra-matrimoniale.

Il peut exister des syndromes cooleymorphes différents, quoiques semblables cliniquement, de la thalassemia major.

On peut supposer l'existence d'un autre facteur hématologique familial héréditaire interférant et masquant la microcytémie : témoins les cas de microdrépanocytose, ou cet exemple rapporté par CROSBY et SACHS (Blood Nov, 1949) d'une concomittance de Biermer et de microcytémie.

Enfin, plus problématique est l'hypothèse d'une mutation de gêne normal en gêne microcytémique chez le malade même.

Ceci amène MAGRASSI et LEONARDI à écrire : ...« L'on ne peut actuellement en arriver à un schéma génétique qui soit de par soi-même susceptible de nous donner une explication de la modalité de sortie de maladies aussi distinctes que celles-ci du point de vue nosologique... »

De plus, comme nous le verrons, la microcytémie définie par SILVESTRONI et BIANCO ne semble pas aussi rigide dans ses aspects que ces auteurs ont voulu le voir : nous verrons les aspects cliniques et hématologiques que QUATTRIN et les auteurs étrangers ont décrits, réalisant de véritables termes de passage et de combinaison entre les différents syndromes hématologiques familiaux.

Il n'en demeure pas moins que le schéma géné-

tique conserve une valeur que tout le monde se plaît à reconnaître : l'enquête familiale demeurant une étape indispensable au diagnostic positif et différentiel de la thalassemie.

IV. — ETUDE CLINIQUE

Pour ne pas donner un énoncé long, répété de nos observations, déjà publiées pour la plupart dans diverses revues, nous nous bornerons à reproduire pour illustrer les appellations cliniques, les exemples qui nous paraissent les plus typiques.

1. — *THALASSEMIA MAJOR - ANEMIE DE COOLEY - MICROCYTEMIE A EXPRESSION HOMOZYGOTE.*

a) *Enfance :* à côté du cas du jeune D... Farid, que nous avons présenté dans notre Introduction, voici une deuxième observation typique de Cooley :

Le 10 novembre 1950 est hospitalisé à la Clinique Médicale Infantile le jeune B... Mohamed, âgé de 5 ans, originaire de Saint-Arnaud, département de Constantine, arabe.

Cliniquement,

Cet enfant, traité sans preuves et sans résultats depuis longtemps pour Kala-Azar, présente :

— une anémie importante remarquée depuis sa naissance, avec hépatosplénomégalie,

— faciès mongoloïde,
— déformations crâniennes nettes,
— retard de développement important.

Radiologiquement,

— au crâne : épaississement des os de la voûte surtout des pariétaux avec épaississement très marqué de la partie verticale du frontal, de l'étage antérieur de la base ; lordose basilaire ; striation de la voûte en « poils de brosse »,

— aux membres : ostéoporose avec traits scalariformes au niveau du coude,

Hématologiquement (Dr. CABANNES) :

— G.R. : 2.940.000 ; Hb : 49 % ; V.G. 0,84.

— désordre hématologique méditerranéen typique avec nombreuses hématies en cible.

Erythroblastose sanguine à 10.850 mm3.

— G.B. : 21.750 ; P.N. : 53 ; métamyelo. : 4 ; L. : 35 : Plasmocytes : 1 ; plaquettes : 300.000 mais anisocytose marquée et aspect granuleux.

— Groupe sanguin : O ; Rh : + ; Test de Combs : négatif. Réaction de Wiener : négative.

— R.G. : Hl : 7,6 ; H2 : 4,4 ; temps de saignement : 13' ; temps de coagulation : 7'.

— Bilirubinémie D. : 24 mrg; ind. : 66.

— moelle sternale : forte érythroblastose avec pro-érythroblastose basophile abondante et présence de mégaloblastes.

L'évolution se fait vers une amélioration sanguine (G.R. : 3.850.000) après transfusions et vitamine B12, mais sans modification du désordre érythrocytaire..

L'enquête familiale est positive. Le père a une polyglobulie à 7.200.000 avec microcytose; R.G. = Hl : 2,8; H2 : 2,2. La mère a une anémie hypochrome discrète avec D.H.M. et target cell's. Trois enfants offrent les mêmes aspects avec érythroblastose et résistance globulaire allongée.

Nous n'avons pas jusqu'ici observé de Cooley survenant chez le nourrisson, dans la première année de la vie, évoluant de façon aiguë fébrile (formes précoces et graves de ASTALDI, TOLENTINO et SACCHETTI) qui tuent le malade avant que toute lésion osseuse tant clinique que radiologique ait eu le temps d'apparaître. Le diagnostic en est particulièrement difficile avec le Von JAKSCH-LU-

ZET. Seule l'enquête familiale permet un diagnostic formel, mais pour GUASSARDO (1937) ce diagnostic n'existe pas.

b) *Adultes :* Ces formes sont plus rares : nous en avons signalé une dans notre Introduction. Le deuxième cas ci-dessous est l'objet de la première publication de MM. BOULARD, PORTIER, MESSERSCHMITT, MASSONNAT.

Le 15 novembre 1949 entre à la Clinique Médicale du Professeur AUBRY la jeune L... fille arabe âgée de 18 ans, née à Bir-Rabalou.

Cliniquement,

— anémie grave remontant à l'enfance, nous dit le père, accompagnée de faiblesse générale empêchant toute vie normale. Dyspnée d'effort et accès fébriles intermittents. Il existe une hépatosplénomégalie volumineuse chronique, la malade signalant la présence depuis très longtemps d'une masse dure de l'hypocondre gauche avec sensation d'oppression épigastrique.

— Dysmorphie cranio-faciale avec dolichocéphalie importante, développement du massif facial dans sa partie supérieure; faciès orientaloïde plus que mongoloïde : pommettes saillantes, nez épaté et ensellé, yeux non bridés.

— Infantilisme très important; retard de développement statural : 1 m. 53 et pondéral : 32 kg. 800. Vulve d'enfant sans pilosité; pas de pilosité axillaire, pas de règles. Au total, âge apparent : 13 ans avec gracilité des membres et timbre de voix infantile.

Radiologiquement (Dr. H. et M. TILLIER)

— crâne : aspect général de décalcification avec pâleur anormale du squelette et amincissement considérable des deux tables de la voûte;

— membres : même aspect général avec aspect réticulé à larges mailles du tissu spongieux juxta-épiphysaire au voisinage du coude; persistance de cartilages de conjugaison.

Hématologiquement (Dr. MESSERSCHMITT)

— G.R. : 1.520.000; Hb : 22 %; hématocrite : 16. Vol. G. moyen en μ3 : 105. Teneur globulaire moyenne en Hb en γγ : 21. Concentration moyenne en Hb en % : 20. Diamètre moyen : 9 μ. Réticulocytes : 24 % des hématies. Erythroblastes : 240 % des leucocytes.

— Anisopoïkilocytose marquée avec leptocytose et anisochromie de type D.H.M. et nombreuses target cell's.

— G.B. : 5.420; P.N. : 60; E. : 2; L. : 26; Mono. : 4; plaquettes : 160.000.

— Résistance globulaire : Hl : 4,4; H2 : 1.

— La crase sanguine est normale, le reste de la sérologie ne montre que de discrets signes d'hémolyse.

— La mœlle osseuse est en très forte réaction normoblastique dont la majorité est constituée d'érythroblastes jeunes basophiles..

L'évolution favorable après un mois d'hépatothérapie, avec reprise de 5 kg. en trois semaines, demeure uniquement clinique. Les globules rouges sont à 3 millions, l'Hb à 45 %, le D.H.M. est de même type.

L'enquête familiale est positive. La mère est décédée mais le père, un demi-frère et une demi-sœur ont une polyglobulie à 6.000.000, une Hb à 65-70 %, une anisomicrocytose avec target cell's, la résistance globulaire est chez le père : Hl : 4,4 H2 : 2,6.

c) *En somme,*

Nous retrouvons dans ces deux cas, comme dans ceux déjà cités toutes les caractéristiques de maladie de Cooley.

L'histoire clinique.

On retrouve l'anémie toujours importante cliniquement, cutanée ou muqueuse, avec teinte jaunâtre des téguments s'accompagnant parfois de subictère et de signes de souffrances cardio-vasculaire : dyspnée d'effort, souffle anémique, gros

cœur. Cette anémie est constante dans le Cooley, apparue depuis longtemps, évoluant parfois de façon fébrile au moment des aggravations.

Le faciès est particulier. Depuis longtemps COOLEY le qualifiait de mongoloïde : yeux fortement bridés avec épicanthus externe, nez ensellé et épaté au lobule épais, de type infantile, surtout développement important des malaires plus saillants et plus écartés que d'habitude. Les auteurs italiens pour éviter toute confusion avec le mongolisme parlent plutôt de faciès « orientaloïde ». Il est si particulier qu'il nous est arrivé souvent d'évoquer le diagnostic à la seule vue du malade. CAFFEY, dans un article récent du « Journal de Radiologie et de Roentgenthérapie » (1951) signale un faciès de rongeur avec développement maximum du maxilaire supérieur et avancée des incisives empêchant l'occlusion des mâchoires. Ce faciès serait chez l'adulte l'égal du faciès orientaloïde de l'enfant. Nous l'avons observé plusieurs fois.

Le crâne vient encore augmenter cette impression dysmorphique. Tête souvent grosse dans son ensemble, forte dolichocéphalie; développement important des bosses pariétales avec aspect natiforme. Souvent sillon médian antéro-postérieur profond séparant le crâne en deux dômes latéraux. Chez le nourrisson et le jeune enfant, cet aspect est déjà perceptible : on retrouve en plus un retard de fermeture des fontanelles largement béantes, même à deux ans.

Les troubles morphologiques sont également importants, de type « hypo-évolutisme dysharmonique ».

Dans l'enfance : le nourrisson est souvent hypotrophique. Le retard pondéral et statural est net avec aspect pseudo-rachitique des membres et retard de la marche. Le grand enfant voit ces caractères se préciser avec retard de croissance plus accusé : PARADISO et ERNANDEZ (1941), GATTO (1946), PERRA (1948) y ont particulièrement insisté.

Dans l'âge adulte : se retrouvent au maximum ces lésions qui donnent alors un infantilisme net. Aux troubles pondéro-staturaux s'ajoutent des troubles endocriniens importants avec absence de développement des caractères sexuels secondaires.

Ce caractère dysharmonique est fonction de la gravité et de la longueur d'évolution de l'affection.

Chez tous, mais plus nettement chez l'adulte, on a un ralentissement psychique net, une « neuro-labilité » (QUATTRIN, CASSANO et BENEDETTI).

L'hépatosplénomégalie chronique est toujours importante : de deux à trois travers de doigts pour le foie, énorme pour la rate atteignant l'ombilic. Celle-ci demeure toujours plus grosse que le foie, refoulant les autres organes, pouvant provoquer des troubles gastriques et digestifs, des lordoses et des troubles de la statique, de la dynamique générale.

Les examens radiologiques.

Les lésions osseuses sont au maximum. Elles sont si typiques qu'elles constituent un élément de diagnostic positif fondamental. Absentes dans les formes aiguës du nourrisson, car n'ayant pas eu le temps d'apparaître, elles sont complètes chez l'en-

fant. Etudiées par VOGT, DIAMOND (1930), ORTOLANI et CASTAGNARI (1936), CAFFEY (1937-1951), LEONE et LUCAS (1937), PINCHERLE et SCAGLIETTI (1938), DE LUCA (1937), VALLISNIERI (1940), PACCHIOLI (1940-1943), COLARIZZI et BIDDAU (1940), ORTOLANI (1946), elles ne montrent dans les cas les plus bénins ou d'apparition récente qu'un simple aspect microaréolaire.

Complètement constituées dans les formes graves à évolution lente, on trouve :

Figure 1

RADIOGRAPHIE DE CRANE DE THALASSEMIA MAJOR

Maladie de Cooley de l'Enfant

(B... Mohamed, Service de M. le Professeur SARROUY)

Observation rapportée dans notre Etude Clinique)

Noter la striation « en poils de brosse », l'épaississement du diploë, la disparition de la table externe.

— Au crâne, une augmentation d'épaisseur du diploe des os de la voûte avec destruction de la table externe. La striation perpendiculaire à la voûte par aspect radié des trabecules réalise le classique crâne en poils de brosse, « cranio a spazzola ».

Il existe souvent une hyperostose des os zygomatiques.

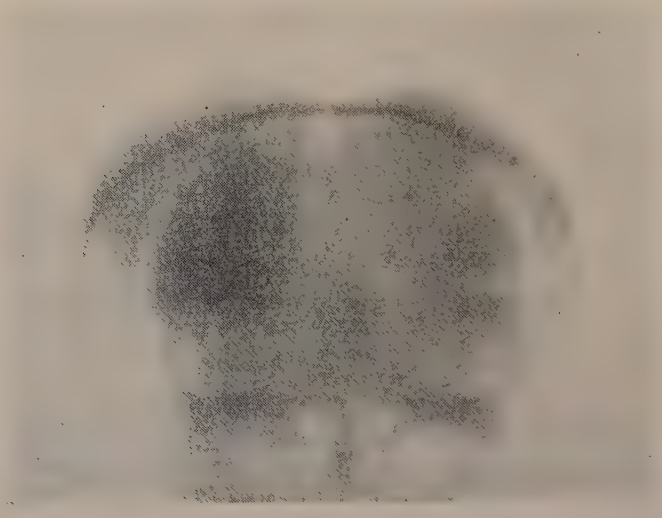

Figure 2

RADIOGRAPHIE DE CRANE DE THALASSEMIA MAJOR

Maladie de Cooley de l'Adulte

(A... Areski, Service de M. le Professeur AUBRY)

Observation rapportée dans l'Introduction

Noter le crâne natiforme, les bosses pariétales développées séparées par un profond sillon médian. De plus, épaississement important du diploë au niveau des pariétaux avec orientation radiaire des travées osseuses, perpendiculaires à la table externe : striation dite « en poils de brosse ».

Remarquer enfin la disparition de la table externe.

Pour GATTO (1942) l'hyperpneumatisation des sinus est constante. GERBASI (1948) note cette hyperpneumatisation des sinus ethmoïdaux surtout. CAFFEY (1951) avec ORTOLANI (1946) notent un retard de développement et de pneumatisation des sinus sauf ceux de l'ethmoïde en général peu atteint.

— Aux os longs il existe ce même aspect d'épaississement du diploe entraînant un relief rectangulaire de la diaphyse osseuse avec perte du contour radiologique normal ; rarement un aspect « en lorgnon » par augmentation prédominante de l'épiphyse. Ces lésions osseuses des os longs et des os des extrémités (metacarpiens) sont pour CAFFEY les premières à apparaître et les plus graves. Par contre aux ailes iliaques, aux vertèbres, elles sont tardives. Signalons de plus une raréfaction intense et un amincissement ou même une disparition de la corticale. Il existe parfois un aspect microaréolaire de l'os avec zones de plus grande raréfaction de type pseudo-kystique. On retrouve au coude cet aspect sous forme de « traits scalariformes ». Enfin il existe une réaction périostale. Les os de la ceinture scapulaire, les côtes montrent les mêmes lésions. CAFFEY en 1937, PEROSA et VITERBO (1948) pensent que l'évolution se produit comme suit : épaississement puis atrophie de la corticale puis ostéoporose, enfin striation. Pour CAFFEY, récemment (1951), ces lésions osseuses pourraient subir une régression dans le même sens où elles sont apparues, au moment de la puberté.

Pour PEROSA et VITERBO au contraire : elles conservent un potentiel évolutif.

L'étude du sang.

L'étude du sang demeure l'étape majeure du diagnostic.

Globules rouges :

Le nombre des érythrocytes est toujours inférieur à 3.000.000 atteignant 1.000.000 et moins ; principalement au cours des décompensations, des exacerbations fébriles et au cours des crises d'hémolyse. Ceci se produit surtout dans la phase préterminale. Cependant, le taux de l'anémie est variable.

Le taux d'hémoglobine est toujours bas. La valeur globulaire oscille entre 0,60 et 0,90 avec élévation dans les anémies les plus graves, mais elle est régulièrement inférieure à l'unité.

Le diamètre érythrocytaire moyen est extrêmement variable : l'anisocytose est grande, et à côté de microcytes de 2 à 3 μ on retrouve des macrocytes de 15 μ (DONDI 1934, ANGELINI 1935, FRONTALI et RASI 1934-1939).

Le volume globulaire moyen est toujours diminué entre 50 et 60 μ3 (FRONTALI et RASI, 1939) : il s'agit donc d'une anémie microcytique vraie.

La leptocytose est très marquée (SMITH, 1948). Les hématies sont très plates (platicytose) (CAZAL), amincies comme des feuilles, pouvant se replier ou se recouvrir entre elles, laissant voir leur contour par transparence.

La poïkilocytose est très grande. A côté des ovalocytes se retrouvent des hématies crénelées, en poire, en bâtonnets, en grain de café, en huit, en virgule, créant ces véritables déformations « absurdes » comme les nomment FREUDENBERG et ES-

SER. Leur cadre est absolument caractéristique, reconnaissable au premier coup d'œil : il ne peut être confondu !

La dyschromie avec anisochromie est une dernière caractéristique de la morphologie érythrocytaire. A côté d'hématies très fortement colorées, petites, d'autres le sont peu.

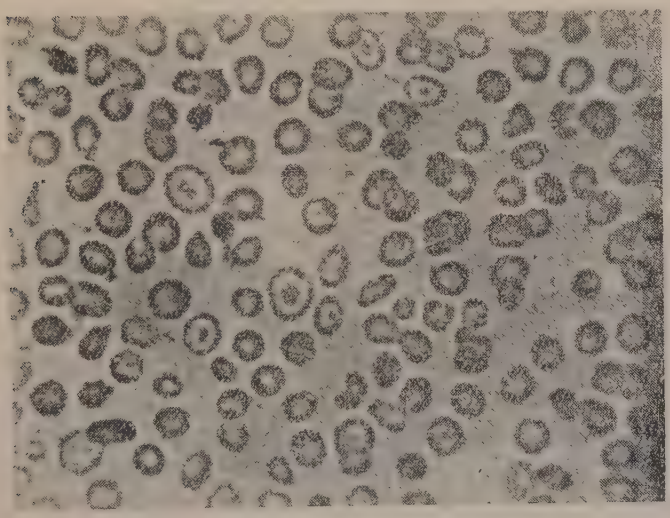

Figure 3

MICROPHOTOGRAPHIE DE SANG DE THALASSEMIE

(Désordre Hématologique Méditerranéen)

Noter l'aniso-poïkilocytose et l'ovalocytose. L'hypochromie importante s'accompagne d'anisochromie. Microcytose prédominante avec schizocytose. La platicytose est nette avec globules rouges se recouvrant et laissant voir, par transparence, les contours cellulaires.

Nombreuses hématies « en cible » (target cell's), avec au centre un « grand platicyte cible » ; nombreuses hématies « en couronne ».

Deux images sont absolument typiques mais ne se rencontrent que dans 50 % des cas. Ce sont les cellules en couronnes à centre clair et périphérie foncée et les cellules en cible : target cell's de DAMESHEK (1940), cellules « a bersaglio » des Italiens (PEROSA, CHINI, 1944), « Cellules ombiliquées » de FORNARA. La périphérie est foncée, le reste de l'hématie clair sauf en son centre, très coloré par le giemsa et par l'éosine, non par l'hématoxyline. Ce n'est donc pas un reste nucléaire. Un de ces aspects est typique pour CAZAL : ce sont les grandes cibles fortement hypochromes d'aspect macrocytique. De profil, ces hématies ont une forme de chapeau mexicain, de vasque dont le fond correspond au centre foncé.

La résistance globulaire est, pour les auteurs italiens, un élément de base. La résistance aux solutions hypotoniques est la plus troublée. Les opinions des auteurs sont diverses. Pour les uns, c'est l'augmentation de la résistance minima qui compte; pour d'autres celle de la résistance maxima. Pour QUATTRIN, CAREDDU, VIRDIS, c'est l'augmentation des résistances maxima et moyenne qui importe. FORNARA, et nous partageons cette opinion, accorde plus de valeur à l'étalement de la courbe. Il semble que comme pour la dispersion du diamètre érythrocytaire moyen il existe une variabilité des résistances plus qu'une augmentation totale. Ces recherches se font par les méthodes de SIMMEL, et HAMBURGER-VIGLA, plus précises encore quand on compte microscopiquement les globules lysés.

Une autre technique consiste à rechercher la résistance globulaire à la chaleur, aux lysolécithines et à la saponine.

La résistance mécanique à la centrifugation semble par contre diminuée. MARMONT et BIANCHI (1947) pensent qu'il existe une diminution de la résistance aux traumatismes dans la circulation. Ils opposent ainsi la diathèse érythroclasique des anémies hémolytiques à résistance osmotique augmentée à la diathèse érythroblastique des ictères hémolytiques à résistance osmotique diminuée. Cette opinion satisfaisante pour expliquer la schistocytose, la genèse des microcytes de 2 à 3 μ et la schistomicrocyclocytose n'est pas confirmée par MURATORE (1948) CAVAZZINI (1949) et SILVESTRONI (1949). Les expériences de TOLENTINO (1950) semblent plutôt prouver une hyper-résistance.

L'érythroblastose est l'élément qui frappa le premier l'attention de COOLEY au point de servir de base à sa première appellation : « érythroblastic anemia ». Constante ou presque dans le Cooley, elle est faite d'érythroblastes orthochromatiques parfois polychromatophiles, plus rarement basophiles. Dans les formes aiguës du nourrisson peuvent se rencontrer des proérythroblastes.

Les réticulocytes sont en nombre normal ou très légèrement augmenté.

Globules blancs :

Il n'y a rien de précis à signaler dans ce domaine, parfois une légère leucopénie, plus souvent une leucocytose due à l'âge avec lymphocytose au-dessous de 3 ans et polynucléose au-dessus (GERBASI, 1948).

Enfin, dans les formes aiguës, il est possible de

retrouver quelques formes blanches : métamyélocytes, myélocytes ou même formes plus jeunes. D'où erreur de diagnostic avec la myélose érythroleucémique ou les anémies pseudoleucémiques.

Plaquettes :

Leur nombre est normal ou légèrement abaissé. Mais QUATTRIN a montré qu'il pouvait y avoir une macroplaquettose avec anomalies morphologiques.

Le reste des épreuves biologiques est perturbé.

Il existe des signes d'hyperhémolyse : augmentation de la bilirubinémie indirecte, non proportionnelle à la gravité de la forme de thalassemie; augmentation de l'urobiline dans les urines et de la stercobiline fécale.

Quelques signes sont contingents : les perturbations de la calcémie, de la phosphorémie, de la protéinémie en relation avec les remaniements osseux. SCHIAVINI et BUSSI ont montré quelques modifications de l'équilibre électrolytique : surtout une activité phosphatasique constamment élevée, une hypoprotéinémie constante avec tendance à l'inversion du rapport S/G, une hypocholestérolémie, une hyperlipidémie avec hyperphosphatidémie et une augmentation des graisses neutres.

Il existe de plus un certain degré d'insuffisance hépatique avec troubles des différentes épreuves de floculation : Takata-Ara, Hanger-MacLagan positifs (PEROSA et PUTIGNANO, 1948, MATTEI et BAGNI, 1948).

Siignalons que les auteurs italiens, dont FORNARA accordent une certaine importance à l'augmentation de la vitesse de sédimentation. Il existe

un phénomène particulier dit « de la voile » consistant en un trouble du plasma au-dessus de la colonne de globules rouges sédimentés. Pour CHINI et DI BENEDETTO dell'AQUILA (1943), ce phénomène serait spécifique de l'ictère hémolytique classique.

Enfin, fait très important du point de vue pathogénique, la sidérémie est toujours très augmentée (CARTWRIGHT et coll., 1948).

L'hémoglobine est de type fœtal : elle présente une résistance accrue à la dénaturation alcaline (VECCHIO, 1946-1948) passant de la valeur normale de une à deux minutes à des valeurs de une à deux heures dans la thalassemia major. Cette hémoglobine se comporte différemment de l'hémoglobine normale dans son pouvoir antigénique par injection au lapin (VECCHIO, 1950) ; elle présente un spectre chromatique différent de la normale (SANSONE et CUSMANO, 1950).

La ponction médullaire :

Elle montre en général une moelle hyperplastique et dysharmonique : GATTO (1940), PACCHIOLI (1940), GERZA (1932), BATY(1932), DONDI (1934), PARADISO (1934), COOLEY (1934), LEONE et LUCA (1936), ORTOLANI (1936-1937), PONTONI (1937), PINCHERLE et SCAGLIETTI (1938), CHINI (1939), BENEDETTI, CASSANO, SCHIAVINI et BUSSI, enfin ASCENZI et MAGGIONI.

Hyperplasie médullaire :

Elle se traduit à la ponction par de gros amas de couleur rouge intense qui semblent diminuer, comme par épuisement de la moelle, dans les phases

préterminales de l'affection. On retrouve une lignée érythroblastique toujours supérieure à la lignée granuloblastique. Le nombre des cellules est très grand et les globules de graisse sont moins nombreux que normalement.

WHIPPLE et BRADFORD, PINCHERLE et SCAGLIETTI, ASCENZI et MAGGIONI, CLERICI-BAGOZZI et DONDI ont décrit des cellules spongieuses, peu différentes des cellules macrophagiques, en activité érythro-pigmentophagique. Ces mêmes cellules ont été vues par SCHIAVINI et BUSSI dans la thalassemia minor.

Il existe en outre une dysharmonie dans la composition centésimale des cellules médullaires, avec prédominance de la série rouge sur la blanche. Le rapport leuco-érythroblastique normalement égal à 1.90 + 0,09 atteint 0,12 + 0,02 : c'est-à-dire le 1/20 de la normale. Ceci du fait de l'augmentation des érythroblastes et non de l'abaissement du taux des cellules blanches. Cette augmentation du taux des érythroblastes peut atteindre 15 fois la valeur normale. Il existe de plus des anomalies de la série rouge. Une fluorescence rouge particulière est étudiée et décrite par FREUDENBERG et ESSER (1942). Elle est due à une altération de la porphyrine.

On rencontre une macro-proérythroblastose de dérivation histioïde directe. Dans la moelle se retrouvent deux éléments érythroblastiques : des normoblates d'une part ; d'autre part des cellules immatures avec abondant cytoplasme basophile d'apparence mégaloblastique : ce sont les macro-érythroblastes.

Les courbes de maturation montrent une nette

prédominance des érythroblastes basophiles avec diminution des érythroblastes orthochromatiques et taux normal des érythroblastes polychromatophiles, ce qui correspond d'après PONTONI et FIESCHI à une courbe déviée à gauche, inhibée.

PACCHIOLI, ASTALDI, INVERNIZZI et GALLO décrivent un asynchronisme de maturation nucléo-cytoplasique.

Le diamètre moyen des érythroblastes aux trois phases baso, poly et orthochromatique de leur évolution est inférieur à la normale, fait qui s'accentue au cours de la maturation. Il existe une véritable microérythroblastose d'origine (FRONTALI). L'accroissement du cytoplasme par rapport au noyau est également fortement dysharmonique.

Enfin, PACCHIOLI et MARMONT décrivent des anomalies dans la division érythroblastique; exceptionnellement des amitoses, une cariokynèse tripolaire rarement pour les normoblastes, plus fréquemment pour les proérythroblastes.

L'index mitotique des érythroblastes basophiles est normal; celui des polychromatophiles est diminué; SCHIAVINI et BUSSI; GATTO; ASTALDI; MAURI et TOLENTINO.

Les prophases sont moins fréquentes que normalement tandis que l'ana-télophase est plus fréquente; la métaphase est normale.

La série blanche est également perturbée, dans sa différenciation. Il y a une augmentation du nombre des promyélocytes, une diminution des myélocytes, les métamyélocytes étant normaux. Comme pour la série rouge on retrouve une

déviation à gauche de la courbe de maturation : c'est-à-dire une courbe de type inhibé.

ASTALDI, GALLO, SACCHETTI (1950) décrivent un asynchronisme de maturation nucléo-plasmique avec maturation des granulations cytoplasmiques en retard sur la maturation nucléaire.

L'évolution.

L'évolution est toujours grave : celle de la maladie de Cooley diffère suivant le type clinique envisagé.

Dans la forme du nourrisson, forme aiguë apparaissant avant la fin de la première année, dans les 2 ou 3 premiers mois de la vie, avec anémie grave, grosse érythroblastose, forte proportion de cellules immatures rouges et blanches et aspect pseudo-leucémique, la mort survient avant toute apparition de signes radiologiques osseux. Pour SALVIOLI, PACCHIOLI, ORTOLANI, c'est la forme la plus habituelle de la thalassemia major, longtemps confondue avec le Von Jaksch et que l'enquête familiale seule signe de façon certaine.

Dans la forme de la deuxième enfance nous retrouvons un début plus tardif, se constituant avec le maximum de lésions cliniques, réalisant le classique tableau isolé par COOLEY.

Les formes de l'adulte, plus rares, ont un décours moins impressionnant, progressif, s'accompagnant de lésions osseuses marquées de type micro-aérolaire à prédominance ostéoporotique sur les réactions hyperplastiques périostées, donnant ra-

rement l'aspect simiesque de la face décrit par ORTOLANI en 1947. Par contre les signes de souffrance générale, cardio-vasculaire et l'infantilisme sont au maximum.

Quoiqu'il en soit l'expression homozygote de la tare globulaire microcytémique, la thalassemia major ou anémie de Cooley a une issue que tous les auteurs s'accordent à considérer comme fatale. Cette évolution est évidente chez l'enfant. Quelques réserves nous semblent devoir être apportées aux formes de l'adulte. Les différentes thérapeutiques peuvent en modifier le pronostic. Chez l'enfant, l'évolution se fait soit d'une seule tenue, soit par aggravation progressive, soit par phénomène de déglobulisation spontanée ou déclenchée par infections intercurrentes. La mort est précédée de signes de souffrance circulatoire, dyspnée, gros cœur, en rapport avec une hydrémie et une anoxémie générales.

L'enquête.

Autant pour permettre d'affirmer le diagnostic dans les formes aussi délicates que les formes aiguës du nourrison, que pour poser un pronostic ferme, il importe d'apporter la confirmation d'une enquête familiale positive.

Les deux géniteurs sont porteurs du désordre hématologique méditerranéen, de la microcytémie, dont nous avons vu le mode de transmission héréditaire et dont nous discuterons ultérieurement la pathogénie.

2. *THALASSEMIA MINOR - SYNDROME DE RIETTI-GREPPI-MICHELI - ANEMIE MICROCYTIQUE CONSTITUTIONNELLE.*

La diversité des aspects cliniques sous laquelle se présente cette forme hétérozygote de la microcytémie de SILVESTRONI et BIANCO permet des classifications nombreuses : il existe véritablement toute une série de faits de passage entre thalassemia major et thalassemia minor. Ce sont ces ressemblances, ces degrés atténués de lésions semblables qui faisaient dire à MICHELI, FRONTALI, RASI et FORNARA « qu'entre Maladie de Cooley et ictère hémolytique à résistance globulaire augmentée, on ne découvre que des différences de degrés ».

CHINI en 1948, classe les syndromes hématologiques méditerranéens en 4 groupes :

— Simple désordre hématologique, forme latente sans expression clinique, faite d'une hyperrésistance globulaire avec hypochromie microcytique.

— Désordre hématologique avec anémie, anisopoïkilocytose généralement hypochrome, plus ou moins ellyptocytique, micro ou macrocytique.

— Désordre hématologique avec anémie et ictère hémolytique : syndrome de Rietti-Greppi-Micheli et les soit-disant « Cooley adultes ».

— Désordre hématologique avec anémie plus ou moins évidente et subictère certain dont la nature hémolytique demeure douteuse : cadre hétérogène où rentre l'ictère anhémolytique préhépatique.

SILVESTRONI et BIANCO en 1949 séparent

trois expressions du gène microcytémique constitutionnel selon leur traduction clinique différente.

— Une forme moyenne discrète, apparaissant à l'adolescence et l'âge adulte, d'évolution lente, constituée par une anémie rebelle à toute thérapeutique.

— Une forme grave, du nourrisson surtout, et quelques rares formes de l'adulte si facilement confondues avec les « Cooley adultes » vrais.

— Enfin une forme ictérique correspondant vraiment au syndrome de Rietti-Greppi-Micheli, à l'ictère hémolytique à résistance globulaire augmentée.

QUATTRIN, en 1948, envisage une classification plus nuancée, plus « interniste ». C'est elle qui tient au maximum compte des faits de passage entre les différents syndromes hémolytiques. Elle nous permettra au chapttre de la pathogénie un regroupement fort intéressant de ces syndromes hérédofamiliaux et un encadrement de la thalassemie dans la diathèse hémolytique. QUATTRIN oppose quatre types d'ictères hémolytiques constitutionnels :

— L'ictère hémolytique classique à résistance globulaire diminuée, type Minkowsky-Chauffard.

— Les ictères hémolytiques atypiques :

Syndromes de Rietti-Greppi-Micheli à résistance globulaire augmentée s'opposant nettement au précédent.

Ictères intermédiaire : gamme de « mixtion », de combinaison á divers degrés entre le D.H.M., la drépanocytose, l'ovalocytose, les syndromes thrombopathiques et la microsphérocytose.

— Les ictères mixtes hémolytiques et anhémolytiques transitoirement.

— Les ictères franchement inclassables.

Notre description clinique s'inspire de ces deux dernières classifications : après avoir donné un exemple typique de syndrome de R.G.M., nous décrirons des formes cliniques évolutives, symptomatiques et hématologiques.

1) *Syndrome de RIETTI-GREPPI-MICHELI.*

Le 22 mars 1951, entre salle Hutinel, Service du Professeur SARROUY, pour splénomégalie chronique, une petite fille arabe, âgée de 14 ans : Ben... Fatma, originaire de Cherchell.

Cliniquement,

— anémie importante avec teint subictérique, rate dure, non douloureuse débordant d'une paume de main, splénomégalie pour laquelle la malade a souvent reçu sans résultat des injections de quinine; foie débordant de deux doigts;

— faciès mongoloïde : yeux bridés, pommettes saillantes;

— important retard de développement statural : 1 m. 39; pondéral : 29 kg.; pubertaire : pas de règles, pas de pilosité; pas de développement mammaire.

Radiologiquement,

— crâne : minceur des os de la voûte avec décalcification globale et aspect ponctué ; léger épaississement de l'étage antérieur de la base;

— membres : gros retard de l'ossification (âge osseux : 10 ans). Traits scalariformes de l'épiphyse inférieure de l'humérus.

Hématologiquement,

— G.R. : 3.350.000 avec érythroblastose 2620 par mm3. D. H.M. typique avec nombreuses « cibles », réticulocytes : 4 %.

G.R. = Hl : 3,2 ; H2 au-dessous de 1,2 ;

— G.B. : 16.900. P.N. : 50; E. : 5; L. : 38; mono. : 7;

— temps de saignement : 2 min. Temps de coagulation : 5 minutes;

— sérologie : B.W. = 0. Bilirubine : dir. 16 mgr. indir. : 2 mgr;

— urines : urobiline et pigments biliaires;

— ponction de rate : érythroblastose, nombreuses hématies en cible, en bâtonnets, falciformes..

L'évolution est demeurée sans changement malgré les thérapeutiques.

L'enquête familiale est impossible.

2) *Formes cliniques.*

A. — *Formes Evolutives*

1) *Grave.*

a) Nourrisson.

Le 26 février 1951 entre salle Marfan, service du Professeur SARROUY un jeune arabe de 1 an, Mos... Boualem, pour pneumopathie évoluant depuis un mois.

Cliniquement,

— anémie grave, nombreuses taches purpuriques, splénomégalie discrète;

— état subcachectique : 5 kg. 600, déshydratation marquée; somnolence;

— en plus, diarrhée, vomissements et broncho-pneumonie.

Radiologiquement,

— crâne normal;

— os longs, altérations de type rachitique.

Hématologiquement,

— G.R. : 3.500.000 sans érythroblastose; D.H.M. typique avec forte ovalocytose et nombreuses target cell's;

— G.B. : 9.200; P.N. : 62; L. : 35; mono : 3;

— R.G. : non pratiquée;

— temps de saignement 6 min. T. coagulation : 11 minutes.

L'évolution se fait rapidement vers la mort malgré la régression des signes pulmonaires et les transfusions.

L'enquête est positive. Le père est normal; mais la mère porte une thalassemia minor avec hépato-splénomégalie discrète, sans anémie, et D.H.M. typique avec target cell's. De plus parmi les 7 autres enfants de cette famille, 4 sont normaux, 3 sont porteurs de thalassemie : 2 thalassemia minor avec retard de développement, une thalassemia minima.

Une autre observavtion nous est fournie par la petite SNP Zi..., arabe de 11 mois.. .

Le 3 mars 1951, elle entre salle Marfan, service du Professeur SARROUY.

Cliniquement,

— anémie intense existant depuis sa naissance avec taches purpuriques; hépatosplénomégalie volumineuse : rate à l'ombilic, dure; foie débordant de 3 doigts, signe existant également depuis longtemps;

— hypotrophie globale : 5 kg. 900;

— dysmorphie crânienne. Grosse tête à crâne natiforme. Fontanelles largement ouvertes.

Radiologiquement,

— crâne : épaississement des os de la voûte et surtout de l'étage antérieur de la base;

— membres : lésions de type rachitique.

Hématologiquement,

— G.R. : 3.500.000 avec érythroblastose à 800 par mm3; D.H.M. typique avec target cell's;

— G.B. : 12.000; P.N. : 42; E. : 4; L. : 40; mono : 8; Plasm. 1;

— R.G. : non faite;

— T.S. : 10 min. T.C. : 4 minutes;

— sérologie : 0; groupe sanguin : A; Rh :

— ponction de rate : présence d'éléments myéloïdes.

L'évolution est grave.. Le nourrisson perd 600 grammes

et malgré des transfusions, il meurt avec vomissements et diarrhée, agitation, tachycardie.

L'enquête familiale a été impossible.

b) *Adultes.*

Nous n'avons pas observé cette forme.

2) *Moyenne.*

a) Première enfance.

Le 14 janvier 1951 entre salle Marfan, Service du Professeur SARROUY un enfant de race nègre, âgé de 15 mois, originaire de la région de Biskra. Saaddhi...

Cliniquement,

— anémie muqueuse prononcée avec hépato-splénomégalie débordant de 3 doigts;

— grosse tête, dolichocéphalie, crâne natiforme avec profond sillon médian antéro-postérieur séparant deux bosses pariétales fortement développées;

— hypotrophie importante : 6 kg. 500 avec signes de rachitisme : retard de la marche, hyperlaxité ligamentaire, jambes arquées, chapelet costal.

Radiologiquement,

— crâne : natiforme avec épaississement considérable des pariétaux, de la partie verticale du frontal, de l'étage antérieur de la base ; ébauche de « poils en brosse » : structure discrètement striée de la voûte;

— membres : lésions de type rachitique;

— gros cœur globuleux..

Hématologiquement,

— G.R. : 2.366.000 ; Hb : 39 % ; V.G. : 0,83 ; hématocrite : 17 % ; V.G.M. : 72 μ3 ; diamètre G.M. : 7,6 μ ; D.H.M. typique avec ovalocytose et target cell's nombreuses;

— G.B. : 7.200; P.N. : 49; E. : 8; L. : 26; mono : 17; Groupe sanguin A, Rh : ;

— T.S. : 8 min. T.C. : 11 minutes;

— R.G. : chaleur : nettement diminuée ; osmotique : H1 = 7,2; H2 = 4.

L'évolution après un état alarmant pendant 3 mois au cours desquels ont été pratiqués transfusions, Fer, méthionine, vitamines et antibiotiques, l'enfant reprend 3 kg. en trois mois. Cet enfant est à nouveau dans notre service : sont état clinique est satisfaisant; il marche, mais son anémie est toujours à 2.450.000, l'hémoglobine à 41 % ; le D.H.M. persiste identique ; R.G. H1 = 5,6; H2 = au-dessous de 1,2 très augmentée.

L'enquête est positive. Le père ne porte pas la tare; par contre la mère et une sœur du malade ont une thalassemia minima. Tous sont de race noire.

b) Deuxième enfance.

Le 27 février 1951 entre salle Parrot, service du Professeur SARROUY, pour retard de développement,, un jeune arabe de 10 ans, originaire du département de Constantine : Sa... Hocine.

Cliniquement,

— anémie intense avec souffle anémique et gros cœur (E. C.G. normal); hépato-splénomégalie modérée;

— grosse tête avec crâne natiforme; profond sillon médian antéro-postérieur;

— retard de développement : statural : 1 m. 02; pondéral : 16 kg.; génital : testicules et verge minuscules; psychique : âge psychique 5 ans (examen de M. le Professeur SUTTER). Au total, aspect général d'un enfant de 5 ans.

Radiologiquement,

— crâne : voûte épaissie dans son ensemble surtout au niveau du frontal et des pariétaux avec ébauche de striation en « poil de brosse »;

— membres : âge osseux : 5 ans. Squelette grêle avec ostéoporose et décalcification diffuse. Au coude, traits scalariformes typiques.

Hématologiquement,

— G.R. : 1.950.000. D.H.M. typique avec fortre ovalocytose et rares hématies en cible;

— G.B. : 11.400; P.N. : 80; L. : 14; mono. : 6;
— R.G. : Hl = 6; H2 = 3,4;

— moelle : fortement érythroblastique avec réaction macronormoblastique..

L'évolution est favorable. Après traitement au fer, vitamines B12, extraits hépatiques et transfusions, le nombre des globules rouges passe à 4.500.000 sans que les anomalies globulaires disparaissent. L'état général s'améliore. L'enfant reprend 2 kg. 500; gagne 40 cm, et progresse psychiquement.

L'enquête est impossible.

Le 11 mai 1951 entre salle Parrot, service du Professeur SARROUY un jeune kabyle de 9 ans B... Salah, pour infantilisme et déformation crânienne.

Cliniquement,

— anémie intense avec état subfébrile et hépato-splénomégalie discrète;
— dysmorphie crânio-faciale : grosse tête dolichocéphale avec bosse frontale saillante; faciès inexpressif; yeux écartés, nez épaté, pommettes saillantes;
— retard de développement important : taille 1 m. 09; poids : 16 kg. 900. L'aspect général est celui d'un enfant de 5 ans.

Radiologiquement,

— crâne : épaississement modéré des pariétaux avec aspect ponctué; gros épaississement du frontal partie verticale et étage antérieur; lordose basilaire;

— coude : épiphyses élargies avec trabéculation anormale. Age osseux : 6 ans environ.

Hématologiquement,

— G.R. : 2.980.000. Hb : 33 % : V.G. : 0,56 : diamètre érythrocytaire moyen : 6,7 μ (microcytose) D.H.M. typique et un normoblaste pour 100 leucocytes;
— R.G. : Hl = 0,52; H2 = 0,36;
— G.B. : 10.000; P.N. : 57; E. : 6; L. : 33; mono : 4,

L'évolution est favorable. L'amélioration est nette après transfusion et vitamine B12.

L'enquête familiale est impossible.

c) Adultes

Le 5 juin 1951 entre salle Andral, service du Professeur AUBRY, une jeune Kabyle âgée de 17 ans, Br... Smina, venue de Fort National.

Cliniquement,

— anémie intense avec état subfébrile ; cette jeune malade a toujours été pâle et faible ; elle est porteuse d'une hépato-splénomégalie volumineuse, ancienne, sans antécédent palustre ;

— faciès mongoloïde et crâne natiforme;

— dysmorphie générale, retard pondéral : 35 kg. 600 ; retard statural : 1 m. 32 ; infantilisme : pas de pilosité, vulve infantile; pas de règles; développement mammaire à peine ébauché; âge apparent : 10 à 11 ans.

Radiologiquement,

— crâne : épaississement des pariétaux, du frontal, de l'étage antérieur de la base avec lordose basilaire ;

— membres : gracilité des os avec ostéoporose et traits scalariformes au coude. Age osseux : 10 ans.

Hématologiquement,

— G.R. : 2.380.000; Hb : 23 %; hématocrite : 22 %; V.G.M. : 92 μ3 ; diamètre moyen : 9 μ. V.G. : 0,50. D.H.M. typique avec rares target cell's. Réticulocytes : 7 pour 100 hématies;

— G.B. : 5.200. P.N. : 57; E. : 6; L. : 36; mono : 1;

— plaquettes : 272.000 avec polymorphisme et très nette anisocytose;

— R.G. : H1 = 5,2; H2 = 2,8;

— sérologie : B.W. : négatif; bilirubinémie : dir. : 23 mgr.; indir. : 17 mgr.;

— stercobiline fécale très augmentée;

— moelle : forte réaction macronormoblastique;

— rate : présence d'éléments myéloïdes avec hyperplasie réticulaire et assez nombreux plasmocytes.

L'évolution est stationnaire malgré les différentes thérapeutiques (foie, vitamine B12, fer, méthionine, transfusion).

L'enquête est impossible.

B. — *Formes symptomatiques*

Plus intéressantes encore par leurs conséquences dans le regroupement nosologique de la thalassemie sont les formes cliniques symptomatologiques. Nous les diviserons en 3 groupes :

— formes avec prédominance des manifestations hépatiques ;

— formes avec prédominance d'infantilisme.

— formes avec syndromes neuro-hémolytique.

1. — *Formes avec prédominance de manifestations hépatiques.*

Le 16 janvier 1951 entre salle Andral service du Professeur AUBRY M... Fatma, femme arabe âgée de 52 ans, originaire d'Alger pour anémie avec hépatosplénomégalie. Cette femme ménopausée depuis 3 mois, mariée à 15 ans, n'a jamais été enceinte.

Cliniquement,

—anémie importante avec fièvre : 38°-39° : a eu dans sa jeunesse des accès fébriles type palustre; amaigrissement, asthénie progressive et douleurs abdominales depuis 3 mois;

— subictère très net, koïlonichie;

— hépatosplénomégalie de trois travers de doigts.

Radiologiquement : R.A.S.

Hématologiquement,

— G.R. : 3.840.000 avec D.H.M. et nombreuses target cell's;

— R.G. : H1 = 5; H2 = 2;
— G.B. : 8.000; P.N. : 80; E. : 1; L. : 14; mono : 5;
— T.S. : 4'. T.C. : 11';
— bilirubine directe : 0,008; indirecte : 0,02;
— cholestérol : 0,84;
— moelle : érythroblastose à 55 %;
— Rate : éléments myéloïdes normaux.

Ponction biopsie du foie. 3 avril 1951, par le Pr. Laffargue : « Hépatite cirrhogène caractérisée par une sclérose portale et un réticulo-sclérose intralobulaire riche en lymphocytes. Ilots de clarification étendu des cellules parenchymateuses ».

L'évolution comporte peu après son entrée l'apparition d'un ictère franc de type « hépatite ictérigène » avec urines foncées, prurit, selles colorées et épreuves fonctionnelles hépatiques perturbées. Cet ictère guérit en deux mois. L'examen sanguin est alors (Dr. MESSERSCHMITT) : G.R. : 3.800.000 ; Hb : 32 % ; V.G. 0,59 ; V.G.M. : 73 μ3 ; R.G. : H1 = 5 ; H2 = 2.

L'enquête est positive chez trois petits neveux de la malade, atteints de thalassemia minor.

Rappelons que dans la première observation de R.G.M. : Ben... Fatma, nous retrouvions 16 mgr. de bilirubine directe, des pigments biliaires dans les urines; Br... Smina présente 23 mgr. de bilirubine directe et 17 mgr. d'indirecte. Signalons dans l'observation que nous venons de rapporter l'existence de ces troubles digestifs non à type de dystonie biliaire franche, mais rappelant ceux que QUATTRIN donne comme constants dans le R.G.M. Ces observations nous semblent illustrer autant l'appellation de « formes ictériques » de SILVESTRONI et BIANCO que le qualificatif d' « ictère constitutionnel atypique mixte » de QUATTRIN.

C'est dans ces formes à majoration hépatique que nous rangeons également trois observations inédites de thalassemie avec cirrhose et ascite.

Ces trois observations sont des formes de l'adulte âgé : nous ne les donnons pas car elles semblent trop peu fréquentes encore pour étayer une opinion définitive. Disons cependant que l'alcoo-

Figure 4

THALASSEMIA MINOR AVEC INFANTILISME

(Malade de M. le Dr PORTIER, Service de M. le Prof. AUBRY)
C'est au cours de nos enquêtes systématiques de l'été 1951, en Kabylie, que nous avons dépisté cette malade

Infantilisme nettement dysharmonique (20 ans). — (Taille : 1 m. 45 ; vulve d'enfant ; absence de pilosité). Visage inexpressif avec nez épaté. La microphotographie de sang (fig. 3) est tirée de l'observation de cette malade.

lisme est chose rare chez nos musulmans de la campagne : peut-être peut-on rapprocher ces cirrhoses du cadre des cirrhoses carentielles, ou encore d'une atteinte hépatique primitive.

2. — *Formes avec prédominance d'infantilisme.*

M... Amar, arabe âge de 17 ans, est hospitalisé dans le service de stomatologie (Pr. PERI) pour soins dentaires. Il est originaire de Douéra.

Cliniquement,

— troubles considérables du développement : taille : 0 m. 84; poids : 9 kg. Le crâne est très déformé, surtout dolicho-céphalique avec saillies très anormales des pariétaux et des bosses frontales. L'aspect général et le *psychisme* sont ceux d'un enfant de 3 ans.

— anémie modérée avec hépatosplénomégalie discrète.

Radiologiquement,

— crâne : dolichocéphalie avec amincissement des os de la voûte et malformation complexe de l'occipital. Lordose basilaire.

— membres : gros retard de développement osseux, coxa vara bilatérale.

Hématologiquement,

— G.R. : 4.390.000 ; Hb : 79 % ; hémocrite : 39,5 % ; diamètre moyen des hématies : 7,45 μ. V.G.M. : 89,9 μ3. Présence de très nombreuses hématies en cible sans désordre hématologique important.

— R.G. ; mécanique (centrifugation) normal ; osmotique : H1 = 4 ; H2 = 2,4.

— G.B. : 10.720 ; P.N. : 61 ; E. : 5 ; L. : 22 ; Mono. : 2.

— Plaquettes : 174.000.

— Urines : présence d'urobiline en excès.

L'évolution est normale.

L'enquête familiale est positive : le père est décédé ; la

mère, âgée de 55 ans, a eu 20 enfants vivants dont 17 sont morts (15 sont morts avant l'âge de 5 ans). Le fils aîné vivant est bien portant, âgé de 39 ans ; sang normal. Par contre l'autre fils, âgé de 21 ans, présente un syndrome neurologique complexe (hémiplégie gauche spasmodique avec signes d'irritation pyramidale à droite ; atrophie et contracture du membre supérieur gauche et malformation du pied droit). Ces signes neurologiques

Figure 5

THALASSEMIA MINOR AVEC INFANTILISME

Même malade que celle de la Figure 4

Noter le développement des seins contrastant avec le reste de l'infantilisme. Sur ce cliché se voit en outre l'ensellure nasale.

Cette malade de 20 ans présente une atrophie cérébrale vérifiée à l'E.E.G. et à la pneumo-encéphalographie.

sont apparus à l'âge de 2 ans ; son sang contient de nombreuses hématies en cible (syndrome neuro-hémolytique).

Rappelons que d'une façon générale, nous avons toujours noté comme les auteurs italiens, mais avec une fréquence beaucoup plus grande, une très forte note dysmorphique chez nos malades : troubles du développement général avec retard important pondérostatural (nos observations en donnent des exemples frappants) ; troubles sexuels : il y a presque constamment hypogénitalisme qui nous semble réclamer une exploration endocrinienne systématique (valeur probable de ces troubles endocriniens dans le déterminisme soit des perturbations initiales, soit des perturbations secondaires).

3. — *Formes avec prédominance de signes nerveux : syndromes neuro-hémolytiques.*

Le 20 octobre 1951 entre salle Marfan, service du Professeur SARROUY, deux jumeaux âgés de 15 mois, garçons indigènes musulmans algériens originaires d'Oued-el-Alleug (Constantine) pour anémie grave et retard de développement psychosomatique.

Ces deux frères, L... Ahcène et L... El-Hocine, présentent en commun :

Cliniquement, depuis la naissance :

— anémie intense avec subictère : aspect porcelainé des téguments ;

— faciès orientaloïde avec yeux légèrement bridés ;

— dysmorphie très accusée :

hypotrophie d'ensemble : poids : 4 kg. 500 et 4 kg. 900.
Retard statural : taille d'un enfant de 8 mois.

Troubles osseux : le crâne est natiforme avec front presque olympien ; un profond sillon médian antéro-postérieur sépare deux bosses pariétales fortement développées. La fontanelle antérieure est largement ouverte.

Retard de la dentition : pas de dent chez l'un.

Cyphoscoliose dorso-lombaire très nette chez l'un, plus discrète chez l'autre.

— Aucun des deux n'ont d'hépatospénomégalie nette.

— Troubles neurologiques : tous deux ont un retard psycho-moteur évident, une amyotrophie nette avec hypotonie et hyperlaxité ligamentaire.

Mais El Hocine mérite une mention spéciale : incapable de se tenir assis, sa tête est ballante et retombe sur sa poitrine. Il ne prête aucune attention à ce qui l'entoure, ne pleure que rarement. A intervalles réguliers, il est secoué par de petites crise convulsives caractérisées par des cris plaintifs, une polypnée, une agitation désordonnée des membres.

Ses yeux sont animés de mouvements nystagmiformes faits de secousses latérales rapides, à gauche, se terminant par une déviation des yeux et de la tête dans le même sens. Ces crises s'accompagnent de brusques mouvements de révulsion des globes vers le bas, à gauche, avec léger strabisme convergent, l'iris se dissimulant sous la paupière inférieure.

Sa tête est animée d'un ballotement irrégulier qui lui fait exécuter des mouvements pendulaires désordonnés sur l'oreiller; sa bouche et sa langue présentent des mouvements de succion. Dans l'intervalle, le calme se fait avec l'indifférence déjà notée.

— Par ailleurs, le reste de l'examen somatique est négatif : aucun trouble de la motricité, sensibilité, réflectivité ; ni signes de la série méningée.

Radiologiquement,

— épaississement important des os de la voûte du crâne surtout du frontal et des pariétaux avec épaississement frontal médian et feuilletage régulier de celui-ci. Chez l'un très discrète ébauche de striation perpendiculaire. Chez les deux, disparition de la table externe, crâne natiforme et persistance des fontanelles.

— Partout ailleurs, ostéoporose diffuse microaréolaire.

Hématologiquement.

EXAMENS	AHCENE	EL-HOCINE
Globules rouges		
Numération	3.050.000	4.000.000
Hématocrite	23 %	25 %
Vol. Glob. Moy	76,6 µ3	62,5 µ3
Hb	4,8 gr. % = 33 %	5,15 gr. % = 35 %
V.G.	0,55	0,47
Diam. moy.	7 µ	6,2 µ
Platicytose	+++	+++
Anisopoïkilo	+++	+++
Ovalocytose	+++	++
Schistocytose	+	+
Hématies basoph.	+++	+++
— en couronne	+++	+++
— en cible	+	0
Erythroblastes	100 par mm3	0
Plaquettes		
Nombre	normal	normal
Morphologie	macropl. 6 µ	macropl. 6 µ
Globules blancs		
Numération	10.600	12.300
P.N.	63	62
E.	0	0
Mono	6	3
L.	31	35
Formes anormales	0	légère basoph. cyto
R G.		
Chaleur	diminuée	normale
Mécanique	très diminuée	légèrement diminuée
Osmotique	H1 = 5,2 ; H2 = 2,8	même constatation
Bilirubinémie		
Directe	13 mgr.	10 mgr.
Indirecte	8 mgr.	7 mgr.

L'évolution subfébrile chez l'un, franchement fébrile chez l'autre est grave : les deux enfants prennent mal leurs biberons, l'amaigrissement du début s'accentue : poids : 3 kg. 700 et 4 kg. 400. Tous deux reçoivent extraits hépatiques et vitamine B 12 sans résultat. Malgré deux transfusions de 80 gr. bien supportée, antibiotiques, Ahcène décède (nous donnerons son compte rendu autopsique au Chapitre Anatomie Pathologique) ; son frère est alors retiré par la famille.

L'enquête familiale est positive du point de vue sanguin seul. La grand-mère maternelle a un sang normal, le père montre, malgré le mauvais étalement, une microcytose avec forte ovalocytose ; anisopoïkilocytose et hypochromie. (Dr. PORTIER).

Pour compléter l'exploration neurologique, nous ajouterons qu'une ponction lombaire pratiquée chez les deux enfants ne montre aucun trouble (albumine : 0,30 et 0,20 ; cytologie : 3 et 1 lympho ; germes : 0). De plus un *examen de fond d'œil* (Pr. LARMANDE) montre chez El-Hocine, dont nous avons déjà noté le comportement neurologique particulier « ODG : papille blanche à bords relativement nets ; il paraît s'agir d'une atrophie optique primitive mais aucun caractère ne permet d'orienter le diagnostic étiologique. »

Des électro-encéphalogrammes de veille et de sommeil n'ont pas montré de grosses altérations ; mais, chez El Hocine toujours, nous avons « rareté des ondes rapides, platitude des tracés qui ne sont pas superposables en amplitude à ceux de son jumeau. Au total, suspicion d'une atrophie cérébrale. »

D'une façon générale nous avons noté comme QUATTRIN, CASSANNO et BENEDETTI la « neurolabilité » à type de dystonie neuro-végétative chez nos thalassemies. Le développement psychique est souvent retardé : nos différentes observations en font foi. Il existe fréquemment une véritable indifférence, une apathie profonde, une idéation lente.

Jusqu'à présent, les syndromes neuro-hémolytiques étaient considérés comme des hérédo-dégé-

nérescences spino-cérébelleuses à type de myéloses funiculaires, apanage de la maladie hémolytique type Minkowski-Chauffard.

Mais, WERTHAM, MITCHELL, ANGRIST ; CASSANO et BENEDETTI ; TRINCAO et MADEIRA ont signalé cette association avec l'anémie à hématies falciformes ; ROGER et GASTAUT (cités par MM. PORTIER et MASSONNAT) ont observé un cas d'épilepsie-myoclonie chez une jeune malade atteinte de maladie hémolytique complexe. GIRAUD, CAZAL, LATOUR, COLARIZZI et MENGOLI, GATTO (cité par CHEBATH dans sa thèse sur l'anémie de Cooley, Alger 1941) ont signalé l'association syndrome neurologique-syndrome hématologique méditerranéen. MM. PORTIER ey MASSONNAT ont rapporté une observation de thalassemie avec épilepsie généralisée de type central : c'est celle du jeune A... Areski (article à paraître dans « La Presse Médicale »).

Cette observation figure dans notre Introduction. Signalons en outre l'exemple du frère du petit M... Amar, présentant une thalassemie avec syndrome neurologique complexe.

Dans cet esprit, M. le Docteur PORTIER entreprend systématiquement des tracés électro- encéphalographiques et des pneumo-encéphalographies chez les thalassémiques. Les résultats de ces travaux publiés avec M^lle^ NATTER, MM. GARRE et MASSONNAT paraîtront bientôt et donnent des conclusions extrêmement intéressantes : les auteurs pensent pouvoir conclure à la grande fréquence d'un trouble encéphalique, souvent à type d'atrophie cérébrale.

C. — Formes hématologiques

1. — *Macrocytaire.*

Décrite en Italie par RIETTI, QUATTRIN, PATRASSI et TAGLIONI, RAULER GRISLER, à l'étranger par FANCONI, IVAO et YOSHIDA, HADEN, ARIN, nous ne pouvons, pour nous, que signaler dans l'observation de Br... Smina un diamètre érythrocytaire moyen de 9 μ. Les formes hyperchromes qui rentrent également dans ce cadre sont décrites par QUATTRIN, MOMIGLIANO-LEVI, PATRASSI et TAGLIONI, FANCONI. Nous n'en avons pas observé.

2. — *Avec troubles de la crase sanguine.*

QUATTRIN les a mises à jour dans son livre sur « les diathèses hémorragiques thrombopathiques » (1949) et dans le numéro 1 du « sang » 1951. Nous pouvons faire remarquer que dans les deux formes graves du nourrisson dont nous avons donné les observations nous retrouvons des taches purpuriques avec un T.S. à 10 minutes et 6 minutes ; et un T.C. à 4 minutes et 11 minutes ; Br... Smina présente, nous le rappelons 272.000 plaquettes avec anomalies morphologiques : anisocytose et polymorphisme marqué ; M... Amar n'a que 174.000 plaquettes ; les deux jumeaux L... une macroplaquettose importante.

3. — *Microdrepanocytose.*

Le 28 novembre 1945, entre salle Trousseau, service du Pr. AUBRY, A... Belkacem, 26 ans, arabe négroïde, originaire de

Philippeville, pour anémie grave avec grande insuffisance cardio-rénale.

Cliniquement,

— anémie intense avec anasarque et albuminurie à 19 gr., dyspnée et cyanose marquées, congestion des bases pulmonaires, oligurie.

— gros foie dur.

— ulcères des jambes avec gros placards pigmentaires.

Radiologiquement,

— grosses lésions des tibia et péronés, élargis dans leur deux tiers inférieurs avec épaississement de la corticale externe; structure floue de la corticale interne, irrégularité de structure des régions métaphysaires (aspect pagetoïde dans l'ensemble).

— Téléthorax normal.

Hématologiquement,

— G.R. : 1.640.000 ; Hb : 50 % ; V.G. : 1,56. Nombreuses hématies falciformes (16 % des hémat). Nombreuses hématies en cible avec anisocytose, poïkilocytose, anisochromie et érythroblastose sanguine à 1.560 par mm3.

— G.B. : 26.000 ; P.N. : 50 ; E. : 1 ; L. : 42 ; Mono : 7.

— sérologie négative, cholestérol 2 gr. 34 ; protides totaux : 45 gr. 5, S/G = 1,78 ; urée : 0 gr. 22.

— Moelle sternale : hyperplasie réticulaire avec forte réaction érythroblastique et nombreux mégaloblastes.

L'évolution est favorable ; l'état cardio-rénal s'améliore, l'anémie également, mais l'hépatosplénomégalie, les lésions osseuses et les dystrophies globulaires ne sont que très peu modifiées après 6 mois de séjour à l'hôpital.

L'enquête familiale est impossible.

Cette observation est l'observation princeps de MM. AUBRY et PORTIER.

Au cours de nos enquêtes, à Souk Ahras, M. le Docteur MASSONNAT a trouvé 1 famille — avec

confirmation familiale complète — présentant la tare microdrépanocytaire. Nous-mêmes à Constantine, chez une malade tuberculeuse, nous l'avons remarquée ; mais cette constatation n'ayant pu être confirmée par des enquêtes plus avant, nous ne retenons pas ce fait. Rappelons que la falciformation n'est pas toujours apparente d'emblée sur les frottis pris sans précaution préalable.

Il est nécessaire d'examiner ce sang en chambre humide, après un certain temps de latence ou après passage d'un courant de CO2.

Ainsi, ces formes hématologiques que nous venons de décrire illustrent parfaitement, nous semble-t-il, les « formes intermédiaires » des ictères constitutionnels atypiques, telles que les conçoit QUATTRIN. Ajoutons que les aspects variables dans nos observations de la résistance globulaire souvent étalée plus que globalement augmentée (fait qui pour nous ne s'oppose pas au diagnostic de thalassemia minor) sont un élément de plus pour confirmer cette distinction de l'auteur Italien. De même, dans un de nos cas, M... Fatma, rappelons la présence d'une Koïlonichie avec langue dépapillée.

En somme, dans toutes ces observations nous retrouvons complètement ou partiellement les signes de la thalassemia minor, qui est souvent une minimisation de ceux déjà décrits dans la thalassemia major ; nous nous bornerons à signaler dans ce paragraphe les seuls éléments particuliers au syndrome de Rietti-Greppi-Micheli.

L'histoire clinique.

Elle est celle d'une anémie chronique à expres-

sion variable en intensité avec toujours un faciès orientaloïde, des os zygomatiques proéminents. La teinte pâle plus ou moins nette des téguments s'accompagne souvent d'un degré variable de subictère soit conjonctival soit tégumentaire. L'hépato-splénomégalie est toujours plus discrète en valeur absolue que dans la thalassemia major. Notons la fréquence des troubles hépato-vésiculaires à type de colique hépatique ou de dystonie biliaire que QUATTRIN donne pous constants. (FORNARA, BARENGHI, STICKNEY et HECK). Nous avons souvent remarqué la présence de douleurs dans les hypocondres et l'épigastre.

Les troubles somatiques sont moins marqués que dans la maladie de Cooley, mais ils existent tant au crâne qu'au tronc ; la sphère génitale est intéressée. Au maximum se constitue l'infantilisme.

La « neurolabilité » sur laquelle insistent QUATTRIN, CASSANO et BENEDETTI est un élément quasi constant de ces malades.

Les examens radiologiques.

Les lésions sont de type et de localisation semblable à celles du Cooley, mais avec une intensité et une fréquence plus variable. En gros, l'on a des phénomènes d'ostéoporose diffuse avec hyperplasie osseuse.

TOSCANO les décrit au crâne, aux articulations avec quelquefois ébauche de crâne « en poil de brosse ».

PONTONI conclue sur ses quatre cas étudiés : « il s'agit de lésions ostéoporotiques atteignant le

squelette en divers points avec prédilection au crâne... Ces lésions sont celles que l'on retrouve dans l'ictère hémolytique constitutionnel, la drépanocytose de HERRICK, la maladie de Cooley ».

CAFFEY en 1937 et en 1945 conclut à une dilatation médullaire, des espaces du diploe, avec atrophie du tissu spongieux, des corticales, des tables du crâne.

FORNARA, en 1946, fait des lésions, une ostéoporose à maximum cranien avec épaississement des parois du crâne et aspect transparent, vitreux.

PEROSA et VITERBO de l'Ecole de CHINI et de DEL BUONO en 1948, concluent sur 23 cas à l'existence « d'une fine et régulière ostéoporose avec phénomène d'hyperplasie osseuse ». Ces lésions modestes ne sont pas constantes mais seulement fréquentes. L'ostéoporose est plus ou moins marquée avec dessin microaréolaire plus net aux extrémités osseuses des genoux et des coudes. L'épaississement et la congestion diplôe sont discrets ; les phénomènes prolifératifs rares. L'existence d'un certain degré de sclérose, de densification osseuse vient encore confirmer leur opinion que ces lésions sont communes à toutes les diathèses hémolytiques. Ils insistent sur deux faits :

— d'une part une potentialité évolutive des lésions, même après splenectomie (Mamerto Acuna).

— d'autre part que l'hypertrophie osseuse prévaut quand la maladie évolue dans les premiers mois de la vie ; au contraire c'est l'ostéoporose qui domine dans la seconde enfance.

L'hyperpneumatisation des sinus sur laquelle insiste GATTO est inconstante ; on relève dans la statistique de PEROSA et VITERBO plus de 7 cas où les sinus sont plus ou moins bien développés. Ils étudient surtout le sinus sphénoïdal comme l'a fait CAFFEY en 1951.

L'étude du sang.

Le degré de l'anémie est moindre que dans la thalassemia major sauf pour les formes graves ; l'absence d'érythroblastose circulante et de réticulocytose est habituelle, sauf après splénectomie. Quoiqu'il en soit, si cette érythroblastose apparaît, elle est toujours orthochromatique et modeste.

Avec QUATTRIN, nous affirmons que « la microcytose vraie » et l'hypochromie ne représentent pas des signes constants, fondamentaux et nécessaires des ictères hémolytiques classiques, comme du syndrome de « Rietti-Greppi-Micheli ». Cet auteur signale en outre la granulobasophilie érythrocytaire, d'autant plus marquée que l'anémie est forte, sans les signes habituels de régénération sanguine. Avec WINTROBE il pense qu'il s'agit là d'un trouble biologique physico-chimique érythrocytaire conditionnant l'irrégularité de distribution et de formation de l'hémoglobine. Signalons que pour PUTIGNANO et FIORE-DONATI il n'y aurait pas d'Hémoglobine de type fœtal résistant à la dénaturation alcaline.

La possibilité non rare d'un état hémogénique thrombopathique plus que thrombopénique, avec macroplaquettose, altérations qualitatives plus que quantitatives des plaquettes, est signalée par QUATTRIN. Il existe des modifications mor-

phologiques et tinctoriales qui, quoique non constantes et spécifiques, sont présentes. Ceci confirme l'opinion, partagée par PONTONI, CASSANO et BENEDETTI, de syndrome hémogéno-hémolytique.

Il n'y a en général pas de modification de la lignée blanche.

Les signes d'hyperhémolyse sont plus nets avec augmentation de la bilirubinémie et index hémoglobinique 20 fois plus élevé que normalement. On retrouve toujours l'augmentation de la sidérémie, plus importante dans les formes légères que dans les formes graves (PEROSA). Enfin les signes d'atteinte hépatique sont souvent présents.

La ponction des organes hématopoiétiques montre une participation de plus en plus grande de la lignée érythroblastique par rapport à la lignée granulocytaire. Cette modification du rapport leuco-érythroblastique est plus nette que dans la thalassemia minima.

SCHIAVINI et BUSSI (1947) ont montré l'existence de l'hyperplasie medullaire avec activité érythropoïétique prédominante. PATRASSI et TAGLIONI notent l'hyperplasie érythroblastique.

Pour CASSANO et BENEDETTI il y a une génèse érythroblastique histioïde extra-parenchymale.

PONTONI signale comme SCHIAVINI et BUSSI l'existence d'éléments histio-mésenchymateux à orientation érythroblastique avec deux types cellulaires : l'un de dérivation hémocytoblastique, l'autre de dérivation histioïde. L'hy-

perplasie macrohistio-érythroblastique et parfois même mégaloblastique se retrouve comme dans la thalassemia major.

Enfin, la courbe kariocynétique est de type totalement inhibé dans les lignées rouge et blanche.

SCHIAVINI et BUSSI retrouvent ici aussi la présence de macrophages en activité érythro-pigmentophagique.

CHINI insite sur l'absence de foyers érythropoiétiques extra-médullaires. Avec PONTONI, PATRASSI et TAGLIONI il signale que l'hyperplasie érythroblastique est indépendante de la gravité de l'anémie.

QUATTRIN signale quelques aspects particuliers de la série mégakariocytaire : augmentation des cellules médullaires géantes avec active plaquettogénèse se retrouvant aussi bien au niveau des mégakariocytes mûrs que des promégakariocytes ; phénomène de « dissolution nucléaire » semblant indiquer la participation du noyau mégakariocytique à la plaquettogénèse.

Il signale en dernier point une hyperplasie et une hyperactivité du système réticulo-endothélial de soutien, dans le sens soit de l'érythrogénèse, soit de la plaquetttogénèse. PONTONI, SCHAVINI, BUSSI, font les mêmes constatations.

Il n'existe pas de modifications de la série blanche.

L'évolution.

Elle est moins grave dans la thalassemia mi-

nor. L'affection apparaît plutôt dans la grande enfance, l'adolescence, l'âge adulte. Elle se fait avec un décours plus lent.

Aves QUATTRIN, nous pensons toutefois que les crises de déglobulisation ne sont pas l'apanage de l'ictère hémolytique constitutionnel. Elle surviennent soit au cours d'infections intercurrentes, soit comme le veut OWREN par aplasie médullaire ; soit encore par exaltation de l'hyperhémolyse (DAMESHIEK) ou par hyperfonctionnement médullaire (HEILMEYER).

L'enquête familiale

Systématique, elle retrouve la tare globulaire chez un des géniteurs, directement par examen d'étalement sec de sang, ou par l'étude érythocytaire de l'arbre généalogique. Elle constitue l'élément majeur du diagnostic. Aussi bien pour le diagnostic positif que pour le diagnostic différentiel cette enquête est indispensable. De même pour donner un pronostic dans les formes graves de thalassemia minor chez l'adulte comme chez l'enfant, il est important de mettre en évidence l'hétérozygotisme qui a une conséquence moins grave que l'homozygotisme. Par contre avec QUATTRIN et en opposition à SILVESTRONI et BIANCO, nous pensons que le cadre « microcytémique » et toutes ses caractéristiques, n'est pas absolu.

3. — *THALASSEMIA MINIMA. — PORTEURS SAINS DE LA MICROCYTEMIE.*

a) Enfant

Le 2 mai 1951, entre salle Parrot, un jeune Arabe âgé de

12 ans, GR... Mohamed, pour douleur de l'hypocondre droit et fievre irrégulière évoluant depuis trois mois.

Cliniquement,

— anémie assez marquée, sans hépatosplénomégalie.
— pas de troubles morphologiques nets.

Radiologiquement,

R.A.S.

Hématologiquement,

— G.R. : 3.260.000 ; Hb : 51 % ; V.G. : 0,79 ; diamètre moyen : 7,7 μ ; D.H.M. typique avec target cell's.
— R.G. : mécanique : très diminuée.
— G.B. : 12.000 ; P.N. : 75 ; L. : 24 ; Mono. : 1.
— plaquettes : 329.000.
— V.S. : 100 mm. en 1 heure.
— stercobiline fécale très augmentée.

L'évolution est défavorable, l'état général de l'enfant ne s'améliore pas ; l'apparition de douleurs articulaires, de nodosités conduisent à une biopsie artérielle et le diagnostic de périartérite noueuse concomitante est posé.

L'enquête familiale est difficile. Nous avons pu examiner le père divorcé et remarié. Son sang est normal. Ses enfants, du deuxième mariage sont, à ses dires, apparemment normaux. Nous n'avons pas examiné la mère du petit malade qui doit vraisemblablement porter la tare.

b) Adulte

Le 27 juin 1951, entre salle Trousseau pour péricardite tuberculeuse un indigène de 24 ans, originaire de Miliana, D... Ahmed.

Cliniquement,

— anémie discrète,
— rien à signaler par ailleurs, sauf un amaigrissement, une fatigue, une dyspnée avec gros foie cardiaque et épanchement péricardique hémorragique abondant,

Radiologiquement,

— au crâne : épaississement des os de la voûte, du frontal, de l'étage antérieur de la base avec lordose basilaire. Décalcification de l'ensemble de la voûte avec aspect colmaté des sutures. Enfin aspect ponctué des pariétaux et des frontaux.

— R.A.S. par ailleurs.

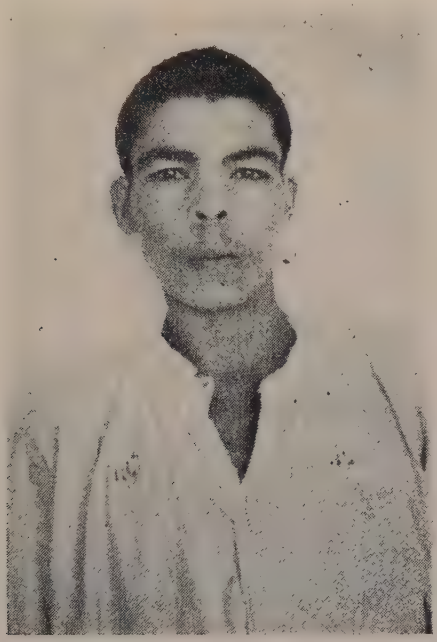

Figure 6

THALASSEMIA MINIMA

(Malade de M. le Dr. PORTIER : observation D... Ahmed Service de M. le Professeur AUBRY)

Faciès « mongoloïde », « orientaloïde ». Noter le développement important avec écartement des os zygomatiques. Les yeux sont fortement bridés. Le nez est très empaté avec lobule épaissi. Le visage est inexpressif.

Hématologiquement,

— G.R. : 3.920.000 ; Hb : 78 % ; V.G. : 1 ; diamètre moy. : 6,85 µ. V.G.M. : 79,7 µ3. Hématocrite : 31 % ; D.H.M. typique très marqué ; nombreuses hématies en cible.

— G.B. : 8.600 ; P.N. : 67 ; E. : 5 ; L. : 24. Mono : 4.

— plaquettes : 214.000.

— Test de COOMBS : directe et indirect négatif.

— R.G. : osmotique : Hl : 4,8 ; H2 : 2,8 ; mécanique : très diminuée.

L'évolution sanguine n'est pas influencée.

L'enquête est positive : le père, un frère et une nièce sont porteurs de la tare ; la mère et trois autres membres de la famille sont indemnes.

c) *En somme,*

L'histoire clinique est nulle, sauf maladies intercurrentes comme dans nos cas, imprimant alors leur cachet particulier aux malades. L'examen, hors ces cas, est négatif. Pour SILVESTRONI et GENTILI (1945-46), il existe un « faciès microcytémique » fait d'une certaine pâleur tégumentaire et d'un visage particulier avec racine du nez épatée, ensellée et lobule épais, d'aspect infantile. GATTO, dès 1942, signale également ce fait.

Les examens radiologiques ne comportent pas de troubles spéciaux : ATKINTON (1939), ORTOLANI (1940), VALLISNERI (1940), CASTAGNARI et TOTI (1947-1948), QUAGLIA (1949), CAMINOPETROS (1937), CHINI et NICOTRA (1939) relèvent une striation verticale ou de légères altérations ostéoporotiques des articulations ; GATTO (1942) signale l'hyperpneumatisation des sinus ethmoïdaux.

Les examens sanguins montrent la tare globu-

laire, le désordre hématologoique méditerranéen. Nous voulons simplement insister sur l'hyperglobulie fréquente (SILVESTRONI et BIANCO). L'hypochromie est inconstante, la microcytose également, l'érythroblastose et la réticulocytose sont absentes, l'anisopoïkilocytose manque. Par contre, la leptocytose et l'elliptocytose légères sont plus souvent

Figure 7

THALASSEMIA MINIMA

(Même malade que celui de la figure 6)

Faciès « microcytémique ». Noter l'ensellure nasale, le développement du maxillaire supérieur, l'épaississement des lèvres. L'ensemble contribue à donner au visage un aspect asiatique très accusé.

rencontrées. Le désordre morphologique érythrocytaire même léger, est d'autant plus évocateur que l'anémie est absente. L'hémoglobine n'est pas de type fœtal. NONATO, ASTALDI, TOLENTINO, SACCHETTI (1950-1951) signalent une légère hyperplaquettose, une hyperbirubinémie discrète, une exaltation nette du métabolisme hémoglobinique. Cette hyper-hémolyse notée par ANGELINI en 1937 est confirmée par WINTROBE et SMITH en 1940 et 1943.
Pour VIRDIS (Cagliari) elle est inconstante.

Il n'y a pas de modifications des lignées blanches.

La ponction des organes hématopoïétique montre, mais à un moindre degré, l'hyperplasie cellulaire, avec les différents signes de déséquilibre érythroblasto-granulocytique. On retrouve de même les différentes déviations vers la gauche (type inhibé) des courbes de maturation nucléo-plasmatique.

L'évolution de ces formes est bénigne. Le porteur sain ne présente aucune altération de l'état général ; seules des enquêtes systématiques, des infections intercurrentes occasionnant un examen de sang, mettent la tare en évidence. La recherche de l'ascendance d'un malade porteur d'une thalassemia major ou minor est la troisième possibilité de découverte de cette forme.

L'enquête familiale est en effet en dernier ressort l'élément fondamental de notre diagnostic différentiel que nous abordons à présent.

Elle est la seule qui dans les cas douteux permette une distinction formelle. Elle doit se faire dans les ascendants directs du malade, chez les collatéraux par étude, souvent suffisante, des étale-

ments sanguins correctement fixés, lus par un observateur expérimenté ; de même que par l'étude de la R.G. et des ponctions médullaires.

FRONTALI la résume ainsi, complétant le schéma de SILVESTRONI et BIANCO :

— microcytose vraie,

— hyperrésistance érythrocytaire,

— hyperhémolyse.

V. — DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Ce diagnostic, très variable avec les formes cliniques, ne sera envisagé dans ce chapitre que d'un point de vue pratique.

Nous soulignerons les seuls problèmes qu'il soulève dans notre pathologie Nord-Africaine, et les questions qu'il pose journellement au Médecin omni-praticien.

Rappelons, en premier lieu, que si les examens cliniques et radiologiques fournissent un élément de présomption, seul l'examen sanguin donne une quasi-certitude. L'enquête familiale demeure, enfin, spécialement dans les cas litigieux, l'étape essentiélle du diagnostic.

I. — *LA THALASSEMIA MAJOR :*

Complètement constituée avec son ensemble de lésions dysmorphiques cliniques, radiologiques, hématologiques, elle est aisément reconnue si l'on sait y penser.

Une seule discussion, nosologique, surgit : en présence d'une thalassemia major l'hésitation est permise entre le diagnostic de Maladie de Cooley et celui de forme grave de Thalassemia Minor.

L'étude du sang des parents du malade, montrant l'homozygotisme dans le premier cas, l'hétérozygotisme dans le second, lève le doute.

II. — *LA THALASSEMIE MINIMA :*

Cette forme ne pose vraiment aucun problème sérieux.

Découverte d'examen au cours d'enquêtes familiales, pendant l'évolution de maladies intercurrentes, dans des examens systématiques pour déterminer le pourcentage de thalassemie dans une fraction ethnique, la Thalassemia Minima est le plus souvent une toile de fond, sans expression morbibe particulière, permettant le développement de toute autre affection.

Elle n'a pas besoin d'être aussi « absurbe », avec un cadre hématologique aussi précis que le veulent SILVESTRONI et BIANCO, pour s'imposer.

III. — *LA THALASSEMIA MINOR :*

C'est cette forme de Thalassemie qui pose les problèmes lès plus délicats. Nous les envisagerons dans deux paragraphes distincts, chez l'enfant et chez l'adulte.

A) *Chez l'Enfant :*

a) *Formes à majoration de retard de développement, d'altérations osseuses.*

Deux problèmes sont posés pratiquement : celui du Rachitisme et de la Syphilis héréditaire.

— *LE RACHITISME* possède en commun avec la Thalassemie le gros crâne natiforme avec développement des bosses pariétales, le front olympien, le retard de fermeture des fontanelles, le retard de la marche et de la dentition.

Il n'est pas rare non plus d'avoir dans la Thalassemie un chapelet costal par formation d'os-

téomes, secondaires à l'hyper-activité périostique. Les radios montrent dans les deux cas des lésions d'osteoporose, un retard d'apparition des points d'ossification, la persistance anormale des cartilages de conjugaison.

On peut rencontrer enfin dans le Rachitisme un certain degré d'anémie avec leucocytose parallèle aux lésions osseuses.

Mais le Rachitisme a en plus, cliniquement des déformations des tibias, du thorax ; radiologiquement des peignes épiphysaires ; le sérum peut révéler des troubles francs de la phosphocalcémie.

Il ne présente en aucun cas l'hépatosplénomégalie et les altérations globulaires de la Thalassamie.

Les associations sont toutefois possibles la Thalassemie, comme le Rachitisme, se développe sur des organismes polycarencés, hypovitaminés. Les deux troubles peuvent se surajouter pour donner ce type de Rachitisme si particulier dans nos pays.

— *L'HEREDO-SYPHILIS*, dans notre pathologie surtout, est suspectée devant un faciès à racine du nez ensellé, déprimé.

Mais cliniquement, les déformations osseuses des tibias, du palais, des dents, la possibilité chez l'enfant de décollement épiphysaire avec pseudo-paralysie de Parrot, l'absence d'hépatosplénomégalie importante redressent le diagnostic. L'examen radiologique montrant l'absence de lésions osseuses crâniennes ou juxta-épiphysaires, la morpholo-

gie normale des érythrocytes et la posivité des différentes réactions sérologiques de la Syphilis, rliminent définitivement ce diagnostic.

b) *Formes à majoration spléno-anémiques :*

Ces formes souvent fébriles conduisent à discuter les anémies de l'enfance et deux splénomegalies particulières.

Les Anémies de l'Enfance :

— *L'anémie pseudo-leucémique de VON JAKSCH-LUZET* voit son cadre se démembrer au profit de bon nombre d'hémopathïes. C'est à ses dépens que, en 1925, COOLEY identifia l'anémie qui porte son nom.

Elle se développe sur des enfants de 6 mois à deux ans.

Les particularités de son tableau résident en ceci : absence de lésions osseuses radiologiques, de modificátions de la résistance globulaire aux solutions hypotoniques, de dystrophies erythrocytaires chez les malades et leurs parents.

Mais également, l'abondance extraordinaire des hématies nuclées de tous types (normo, macro, microblastes) avec corps de JOLLY et anneaux de CABOT, la réaction blanche (10.000 à 40.000) avec prédominance de la série myélocytaire, la forte réaction myéloïde retrouvée à la ponction des organes hématopoïetiques achèvent d'individualiser l'anemie de VON JAKSCH.

— *L'anémie aïgue de LEDERER-BRILL* ne fut-ce que par son début infectieux en pleine santé « en coup d'archet » (FIESSENGER), son évolu-

tion fébrile rapide arretée par transfusions, ne prête à aucune discussion.

— *Les anémies pernicieuses de l'enfance* authentique ou plus souvent oligosidérémiques, sont des anemies macrocytaires, sans déformations erythrocytaires.

— *Les anémies secondaires* à des parasitoses particulièrement, ou accompagnant les réactions leucemoïdes du sang, les agranulocytoses, les myelophtysies, sont trop particulières par leurs signes d'accompagnement, par leur tableau sanguin surtout, pour être confondues avec la Thalassemie.

Les Splenomegalies

Elles se résument à deux fréquentes dans notre Pathologie.

— *Les Splenomegalies Palustres* sont souvent surprenantes par leur importance.

Elles peuvent s'accompagner cliniquement d'infantilisme, d'hépatomégalie, de subictère voisins de ceux de la Thalassemie.

Radiologiquement l'osteoporose est semblable dans les deux cas.

Au niveau du sang l'anemie hypochrome du Paludisme s'accompagne parfois d'altérations morphologiques erythrocytaires assez semblables à celles des Syndromes Hématologiques Méditerranéens.

De même la réaction erythroblastique à la ponction des organes hematopoïetiques se retrouve dans les deux cas.

Rappelons aussi que les deux affections coexistent souvent dans une même région.

Ces faits ont conduit des auteurs tels que CHINI, PATERNO, NICOTRA, CAMINOPETROS, NITTIS à relier Paludisme et Thalassemie.

On ne peut guère compter sur la recherche de l'hématozoaire dans le sang circulant, même après splénocontraction, ou dans les ponctions medullaires, pour assurer le diagnostic. Les réactions de CHORINE et HENRY, l'anamnèse demeurent des éléments trop imprécis pour étayer une distinction. En dernier ressort seule l'enquête fafiliale tranche la question ardue.

— *Le Kala-Azar* est encore souvent rencontré en Afrique du Nord. Un de nos malades avait été longtemps traité pour ce diagnostic sans résultat. L'anémie importante du Kala-Azar avec teint porcelainé s'accompagne d'une splénomégalie énorme, occupant toute la partie gauche de l'abdomen. Elle évolue de façon fébrile, avec température intermittente à grandes oscillations ; puis ictère et cachexie terminale.

C'est sur l'absence de dystrophie globulaire, de lésions osseuses radiologiques sur la posivité de la formol-leucogel-réaction, de la réaction de CHOPRA et surtout sur la présence de corps de LEISCHMANN sur les frottis de ponctions médullaires et de rate, que se fonde un diagnostic difiérentiel, en fait assez aisé.

B) *Chez l'Adulte et l'Adolescent :*

a) *Formes à majoration anémique.*

Les problèmes soulevés par ces formes sont

très nombreux. Etant essentiellement des diagnostics de Laboratoire, nous ne nous y attarderons pas. Toutefois signalons la complexité de ce Chapitre, plus théorique que pratique : l'existence de formes macrocytaires, hyperchromes, d'ictères atypiques intermédiaires ou mixtes (QUATTRIN) motivent ces difficultés.

— *L'anémie Hypochrome Achylique Essentielle de l'Adulte* s'individualise par de nombreux aspects.

Cette anémie de la femme adulte, sans troubles des règles, mais avec troubles circulatoires, digestifs (hypo ou même anachlorhydrie), troubles des phanères (koïlonichie, chute des dents, blanchiement précoce des cheveux, prurit vulvaire...), parfois troubles neurologiques (acroparesthésies) se caractérise nettement par son hypochromie sans dyschromie ni altérations morphologiques globulaires, et sa sensibilité à la thérapeutique par le fer.

— *La Drépanocytose ou maladie de HERRICK* se différencie non seulement cliniquement par ces ulcérations cutanées au niveau des jambes, ses troubles circulatoires, ses altérations osseuses très particulières, mais par sa dystrophie globulaire spéciale : hématies en faux, observées soit sur des étalements de sang sec, soit en chambre humide après un certain laps de temps ou après passage d'un courant de CO^2.

Cette affection bien que décrite actuellement sur des fractions ethniques diverses se retrouvent le plus souvent chez des Nègres.

— *L'Ovalocytose, ou Ellyptocytose Génotypi-*

que se caractérise par une proportion d'ovalocytes oscillant entre 70 et 90 % sur les étalements, à l'exclusion de tout autre dystrophie particulière.

— *L'Erythro-myélose aïgue ou Maladie de DI GUGLIEMO* : Affection exceptionnelle est impossible à confondre par sa très importante erythroblastose avec pro-erythroblastes circulante et sa para-erytrobloste médullaire (LENHDORFF).

b) *Formes à prédominance d'Infantilisme :*

— *L'infantilisme Hypophysaire,* type SOUQUES et STEPHEN CHAUVET a une note dysharmonique voisine de celle de la Thalassemie.

Mais il possède en plus des signes, tardifs il est vrai, de tumeurs hypophysaire (fond d'œil, campimétrie) avec troubles fonctionnels endocriniens (cachexie ou syndromes adiposo-génitaux).

Par contre on ne retrouve aucune lésion ni osseuse ni sanguine.

— *L'Infantilisme Dyscrasique* type LORAIN est un chétivisme, un infantilisme bien proportionné.

La dysharmonie ne se retrouve souvent qu'au morphogramme dans la Thalassemie.

Parmi ces infantilismes nous retiendrons trois formes fréquentes en Afrique du Nord : les infantilismes spléniques (SOULA, SENDRAIL, LASSERE) palustres (AUBRY, SARROUY) et tuberculeux (FANEAU de la TOUR).

Ces trois formes sont très difficiles à séparer de l'infantilisme hématique de la Thalassemie.

D'autant plus qu'ils interfèrent souvent avec celui ci, ajoutant leurs effets à celui de la dystrophie sanguine.

Une distinction trop stricte est donc forcément arbitraire : nous verrons au Chapitre de la Pathogénie que leur déterminisme peut être voisin. Disons surtout que cet infantilisme hématique n'est pas à négliger et que son importance, fonction de celle de la Thalassemie, est certainement au moins égale à celle des autres facteurs jusqu'à présent incriminés dans le déterminisme des Infantilismes en Afrique du Nord.

c) *Formes à prédominance de lésions hépatiques et hépato-splénomégaliques :*

C'est dans ce chapitre que se rencontrent les difficultés les plus grandes.

Nous séparerons les formes qui s'accompagnent d'ictère et celles qui sont isolées.

I. — *FORMES SANS ICTERE :*

— *Le Paludisme* avec des lésions encore plus nettes que chez l'enfant se retrouve ici. Nous ne reviendrons pas sur les difficultés de ce diagnostic.

— *La Syphilis Hépatique,* avec son foie ficelé ou scléro-gommeux est facilement éliminé : les antécédents, les épreuves sérologiques et l'épreuve du traitement achèvent, si besoin est, la différenciation.

— *Les Splénomégalies cirrhogènes,* englobées

dans le cadre des syndromes de BANTI, sont facilement séparées de la Thalassemie.

Leur évolution en trois phases de splenomégalie isolée, de troubles digestifs avec hémorragies, d'hypertension portale avec, parfois, cirrhose, est trop spéciale.

L'absence de dystrophie globulaire de lésions radiologiques et le type des lésions anatomiques : fibro-adénies spléniques, phlébites spléno-portale, viennent encore accroître les différences.

II. — *FORMES AVEC ICTERE :*

A°) *Par Hépatite.*

— *Les Hépatites Icterigènes* entraînent parfois des pertubations de la morphologie erythrocytaire, un accroissement de la résistance globulaire aux solutions hypotoniques : mais tous ces phénomènes sont transitoires. Aussi est-il de bonne règle clinique d'attendre la fin de toute poussée icterique avant de se prononcer sur l'authenticité de lésions rencontrées au cours de ces phases.

Il n'est pas exceptionnel que de ces hépatites se développent sur une Thalassemie venant ajouter ses effets à ceux qui existaient antérieurement. La thalassemie s'accompagne souvent de syndromes hépato-vésiculaires à type de dystonie biliaire ou même de colique pseudo-calculeuse, d'insuffisance hépatique avérée, enfin de poussée d'ictère pré-hépatique anhémolytique dont seuls des examens minutieux de laboratoire font la preuve.

— *Les Ictères des cirrhoses* sont plus souvent des ictères par hépatite, par virus de rencontre, que de ictères par insuffisance hépatique chronique. Quoiqu'il en soit ce qui vient d'être dit de l'influence de la rétention des sels et pigments biliaires dans le sang sur la morphologie erytrocytaire vaut dans ces cas ; d'autant que l'on sait qu'il n'est pas rare de rencontrer une macrocytose au cours des hépatopathies.

— *La Maladie de HANOT* se caractérise par un ictère total, cholurique et cholalurique, pleïochromique, permanent, avec ondes évolutives et hépatomegalie s'accroissant à chaque poussée ictérique fébrile et douloureuse. Ces traits l'individualisent nettement : de même l'absence de lésions osseuses, sanguine importantes.

B°) *ICTERES HEMOLYTIQUES :*

— *Les différents syndromes d'anémie hémolytique* sont presque tous aisémment séparables :

La Maladie de HARLEY ou hémoglobinurie paroxystique, l'Anémie Hémolytique Aïgue Familiale de Jean BERNARD, la Maladie de MARCHIAFAVA-MICHELI, les Hémoglobinuries du Favisme, sont toutes caractérisées cliniquement par leur hémoglobinurie, avec hémosiderinurie.

On retrouve dans le sérum en même temps qu'une nette augmentation de la bilirubinémie indirecte, des stigmates d'auto-agglutinines, des auto-anticorp soit totaux soit partiels comme dans les anémies type LOUTIT. Il existe des hémolysines. L'épreuve de COOMBS est positive, ou mê-

me celle de HAM-DACIE (hémolyse acide)

Ces faits à eux seuls sont suffisants au diagnostic différentiel.

— *L'Ictère Hémolytique Constitutionnel* type MINKOWSKI-CHAUFFARD est le diagnostic classique principal.

Cliniquement les différences existent : surtout une plus grande fréquence des crises de déglobulisation, avec fièvre, et l'augmentation parallèle du taux de l'anémie, des signes d'hyperhemolyse, du volume de la rate, qui devient douloureuse. Plus souvent que dans la Thalassemie on observe des crises douloureuses hépatiques liées à une lithiase vésiculaire de bilirubinate de chaux. Les déformations osseuses sont, au crâne, à type de turricéphalie. L'anémie est orthochrome, microsphérocytique : ceci s'oppose donc nettement à la microcytose vraie avec platicytose de la thalassemie. La résistance globulaire est très diminuée, la réticulocytose forte oscille entre 8 et 20% contre 1 à 2% normalement.

Dernier caractère qui achève de séparer les deux syndromes, le bénéfice quasi spectaculaire apportée par la splenectomie dans l'ictère de MINKOWSKI-CHAUFFARD, ne se rencontre pratiquement jamais dans la Thalassemie.

Néanmoins si l'on se souvient des « ictères hémolytiques constitutionnels atypiques intermédiaires » de QUATTRIN, de leur fréquence bien supérieure à celle de la Thalassemie et de la maladie hémolytique, si l'on songe aux rapports du Favisme et des Syndromes Hématologiques Mé-

diterranéens (SCHWARZ-TIENE, SURINYACH) l'on conçoit l'arbitraire de distinctions trop nettes.

C°) *ICTERES HEREDITAIRES NON HEMOLYTIQUES*

L'ancienne cholémie familiale de GILBERT et LEREBOULLET, a vu son entité mise en doute par WIDAL et son école. Elle nous revient actuellement de l'étranger sous le nom d'« ictère pré-hépatique anhémolytique » (DOMINICI) ou encore d'« ictère intermittent juvénile » de MEULENGRACHT.

Par leur subictère permanent peu variable sans modifications de la résistance globulaire, avec bilirubinémie indirecte seule augmentée, ces formes se séparent nettement de la Thalassemie.

Mais rappelons la fréquence d'une composante « pré-hépatique anhémolytique » dans les Syndromes Hématologiques Méditerranéens, et l'existence de formes d'ictères « mixtes ».

Nous voyons en terminant ce Chapitre que nous avons voulu pratique, et par là même incomplet, que les distinctions de la Thalassemie d'avec la plupart des diagnostics courants est assez facile si l'on veut bien se souvenir de la grande fréquence du Désordre Hématologique Méditerranéen chez nos Indigènes Musulmans Nord-Africains, des multiples aspects cliniques qu'il revêt, de sa part importante dans le déterminisme de nombre de traits particuliers à notre Pathologie Locale.

Pour nous à la suite des Auteurs Algérois,

avec M. PORTIER en particulier, nous avons pris l'habitude de suspecter souvent la tare génétique en raison de sa fréquence chez l'Indigène Musulman Nord-Africain.

Devant tout Infantilisme ou retard de développement, devant tout syndrome neurologique hérédo-familial complexe, nous recherchons le « Désordre Hématologique Méditerranéen ».

De même en présence de déformations craniennes natiformes avec faciès orientaloïde, d'hépato-splénomégalie, de spléno-anémie, voire même de toute splénomégalie isolée, on doit mettre en œuvre les recherches hématologiques nécessaires, et, chaque fois que possible, l'enquête familiale clinique et hématologique.

La Thalassemie éclaire d'un jour nouveau un pourcentage important de ces « inexpliqués » de notre Pathologie Locale.

Mais nous devons souligner une fois encore que les signes cliniques et radiologiques ne sont que des éléments de présomption dans la plupart des cas.

L'examen de Laboratoire, pratiqué sur simple étalement sanguin, dans de bonnes conditions de récolte et de lecture, apporte à lui seul le plus souvent, une confirmation presque suffisante au diagnostic.

C'est en dernier ressort l'enquête familiale et la mise en évidence du « Désordre », chez les parents d'un malade dont le diagnostic est douteux, qui permet une certitude absolue.

Aussi cette recherche sera-t-elle pratiquée

avec minutie, chez tous les membres d'une même famille.

Pour cela les examens sanguins par étalement seront complétés par la mesure des résistances globulaires, du degré d'hémolyse, la recherche de la réaction érythroblastique à la ponction médullaire, et enfin, dans certains cas, comme le préconisent SCHWARZ-TIENE et STORTI, par la mise en évidence de troubles bio-chimiques érythrocytaires. La Cyto-biochimie, l'étude du type d'hémoglobine de l'hématie pourront apporter une contribution très précieuse au diagnostic.

VI. — ANATOMIE PATHOLOGIQUE

1) L'anatomie pathologique de la Thalassemia Major a été bien étudiée. La mise au point de MAGGIONI et ASCENZI (Morbo di Cooley, 1948) est le meilleur travail connu.

Système osseux.

Le système osseux présente en premier lieu une hyperplasie érythroblastique.

WHIPPLE et BRADFORD (1932), DALLA VOLTA (1955), MAGGIONI et ASCENZI (1948) décrivent la présence de cellules géantes réticulo-endothéliales à activité érythro et pigmentophagique. On rencontre de plus une raréfaction de l'os spongieux ; une intense réaction périostale à maximum cranien, conséquence de l'hyperplasie médullaire. L'os périostique se forme selon une direction perpendiculaire au crâne en roue ; aux os longs il prend une direction en barbe de plume.

PINCHERLE et SCAGLIETTI (1938), MAGGIONI et ASCENZI trouvent une intense réaction chondroclasique aux cartilages de conjugaison avec destruction de la semelle osseuse expliquant les aspects pseudo-rachitiques et l'arrêt du développement.

Rate

Macroscopiquement, la rate est notablement augmentée de volume. Microscopiquement on note une congestion avec dilatation des sinus veineux et parfois aspect de vide pseudo-adénomateux (MAG-

GIONI et ASCENZI). Il existe une atrophie et hyalinisation des follicules avec dilatation et infiltration des cordons. On trouve une fibrose de la pulpe, des foyers de myélopoïèse à prédominance érythroblastique. WHIPPLE, BRADFORD (1932), DALLA VOLTA (1935), CLERICI BAGOZZI (1940) retrouvent des cellules spongieuses, écumeuses « foamy cell's ».

Foie

On note la présence — maxima à la périphérie du lobule hépatique — de pigments à réaction positive pour le fer intra-cellulaire se répartissant en bloc et amas pouvant occuper toute la cellule. Cette intense sidérose est décrite par BATY (1932), FONTANA (1941), BONGIORNI (1943), MAGGIONI et ASCENZI.

On note un léger désordre dans l'architecture du lobule : dégénérescence graisseuse ; discrète infiltration érythroblastique dans les espaces de Kiernan ou dans les espaces intra-acineux (DALLA VOLTA, BONGIORNI). Activité érythrophagique des histiocytes et des cellules de Küpffer avec pigment ocre ou pigment ferreux ; légère hyperplasie des éléments réticulo-histiocytaires.

Cœur

A la cardiomégalie se joignent une dégénérescence graisseuse (CLERICI, BAGOZZI et DONDI 1936) ; une infiltration lipidique, un œdème et des dépôts ferreux (WHIPPLE, BRADFORD 1932) ; une hypertrophie des fibres avec gonflement et fragmentation du syncitium (NEMET et GROSS,

1936) ; une infiltration interstitielle avec augmentation du stroma précollagène ; enfin de rares foyers érythroblastiques.

Rein

On ne retrouve que de rares phénomènes de dégénérescence surtout tubulaire, quelques dépôts ferreux et foyers érythroblastiques.

Glandes endocrines

Il existe une involution du thymus avec atrophie de la corticale, une hypoplasie surrénalienne, une basophilie hypophysaire (MAGGIONI et ASCENZI).

Ganglions

Il existe des foyers de myélopoïèse granulocytique et érythroblastique ; de rares dépôts ferreux ; quelques érythrophagocytes (WHIPPLE, BRADFORD, 1932 ; PINCHERLE et SCAGLIETTI, 1938).

En résumé, dans tous ces examens on retrouve une richesse du tissu hématopoiétique à orientation érythroblastique dans tous les espaces médullaires, les élargissant aux dépens de la trabéculation osseuse qui en est amincie, envahissant le cartilage de conjugaison des os longs, augmentant d'épaisseur le diploe des os mésenchymateux, envahissant des organes à distance et donnant des foyers extra-médullaires d'érythropoïèse.

On retrouve enfin des signes d'activité érythrophagique médullaire et splénique ; des signes de destruction globulaire avec hémosidérose au foie et aux autres organes.

2) Les examens anatomo-pathologiques de la Thalassemia Minima manquent. Il semble que l'on doive retrouver les mêmes faits. Les enquêtes systématiques de SILVESTRONI et BIANCO permettront peut-être, par la survenue du décès chez des porteurs sains pour cause intercurrente, de combler cette lacune.

3) Dans la Thalassemia Minor, MICHELI 1935, BUFANO 1936, PONTONI 1942, FONTANA et SILVESTRONI 1949 retrouvent les mêmes signes que dans la thalassemia major mais à un moindre degré.

Pour notre part, nous avons eu l'occasion de faire deux autopsies de thalassemia minor.

La première concerne la jeune B... Dahnia, 10 mois, hospitalisée salle Marfan, service du Professeur SARROUY, lit n° 23, décédée le 7 décembre 1951 et présentant une thalassemia minor typique.

Macroscopiquement :

Au crâne, épaississement du frontal dans sa totalité, épaississement de la voûte orbitraire ; véritable épaississement médian frontal interne. Friabilité de l'os avec larges mailles du diploe et moelle ossifluente ; persistance d'une fontanelle breghmatique largement ouverte.

Le cerveau ne montre rien de particulier sauf des circonvolutions cérébrales peu développées, très plates, un hémisphère droit congestif et légèment ecchymotique.

Les reins sont apparemment normaux : 40 grammes.

La rate est grosse, congestionnée, sans modification des veines spéniques : 30 grammes.

Le foie est normal : 200 grammes.

Le poumon présente quelques foyers de congestion.

Le myocarde est normal. L'ensemble cœur-poumon : 250 grammes.

Ont été prélevés en outre surrénales, ovaires, thyroïde, hypophyse, côte, pancréas.

Microscopiquement (Pr. LAFFARGUE) (n° 6022).

Thyroïde : sensiblement normale ; cependant, les travées nous paraissent épaissies. De nombreuses vésicule ont une taille supérieure à la normale. On ne peut parler pourtant de diminution de la sécrétion thyroïdienne car un très grand nombre de vésicules est en activité importante.

Foie : congestion et assez importante dégénérescence graisseuse centro-globulaire.

Ovaires : impubère à tendance scléreuse, les ovules dans la corticale sont rares.

Poumons : quelques plages de broncho-pneumonie œdémateuse.

R.A.S. par ailleurs.

La deuxième autopsie concerne le jeune L. Hacène, 15 mois, présentant une thalassemia minor, frère jumeau d'une thalassemia minor avec syndrome neuro-hémolytique dont nous avons rapporté les observations. Le petit malade est décédé malgré les thérapeutiques.

Macroscopiquement,

Mêmes constatations osseuses que dans l'observation précédente avec friabilité osseuse encore plus grande et fontanelle plus largement ouverte. Nous avons dans ces deux cas radiographié les deux calottes crâniennes sèches et toutes deux montrent plus nettement l'ostéoporose discrète, l'ébauche de striation perpendiculaires et surtout des phénomènes d'hyperplasie et d'épaississements osseux importants.

Microscopiquement (n° 5956, Pr. LAFFARGUE) :

Rate : pas d'athrophie des follicules ; centre bien dessiné ; congestion discrète des cordons de Billroth avec turgescence de l'endothélium des sinus, pas d'îlots d'érythropoïèse, pas de sclérose.

Surrénales : normales avec proportions habituelles entre la glomerulée et la fasciculée. Cependant peut-être un dessin plus accusé de la région glomérulaire avec celules très riches en gouttelettes sécrétantes.

Foie : congestion assez importante des sinus et des veines centro-lobulaires sans îlots d'érythropoïèse ni lésions parenchymateuses.

R.A.S. sur tous les autres prélèvements.

VII. — PATHOGENIE

Ce que nous avons écrit des formes cliniques des Thalassemia Minor, en particulier de toutes ces formes de passage, de combinaison entre les différents syndromes hémolytiques, les aspects si opposés des Thalassemia Major et des Thalassemia Minor montre la complexité de l'affection.

Les luttes d'écoles, la terminologie très variable, la masse des travaux parfois contradictoires, l'imprécision des données étiologiques, les tentatives de regroupement nosologique entreprises par QUATTRIN, attestent la difficulté d'une explication pathogénique claire et satisfaisante.

Le fait auquel il soit toutefois possible de se raccrocher avec certitude, qui demeure l'élément le plus sûr quand on parle de thalassemia est l'altération sanguine, la dystrophie hématique hérédofamiliale.

La transmission génétique de ce facteur nous est apparue tant à l'étiologie qu'au diagnostic positif et différentiel comme la pierre d'angle sur laquelle repose la thalassemie.

Nous avons vu avec les travaux de GATTO, WINTROBE, SILVESTRONI et BIANCO, la valeur des schémas génétiques, de l'homo et l'hétérozygotisme dans l'expression morbide de la tare sanguine.

A côté de ce fait qui domine la question, d'autres viennent se surajouter : troubles du squelette, du développement, du système nerveux, du foie

qui constituent aussi des éléments fort importants sur lesquels il nous faudra nous arrêter.

Sommes-nous en présence de troubles secondaires à la seule tare sanguine entraînant une dysmorphie générale de l'organisme ? Tous ces syndromes sont-ils au contraire primitifs dans le cadre d'une dysgénie, d'une maladie de système, héréditaire, commune à tous les tissus qui le constituent? Comment relier tous ces faits ? Par une relation de cause à effet ? Par la concomittance de plusieurs troubles évoluant parallèlement ? Par la possibilité d'un unique trouble hérédo-familial mésenchymateux s'exprimant différemment suivant les organes ?

Au fond, qu'est-ce que la thalassemia, quelle est sa place dans la pathologie générale ?

Le fait saillant, avons-nous dit, celui qui permet de différencier les expressions morbides de l'affection des autres syndromes qui peuvent lui ressembler(et qui, à tout prendre, sont communs à un certain nombre de dystrophies)' est la tare sanguine, hérédo-familiale, constante malgré les infections et les thérapeutiques, caractère mendeléen semi-dominant ou récessif incomplet. Elle a pour nom : microcartérocytose (GATTO), hemopoietic familiar disorder (WINTROBE), Cooley trait's (VALENTINE et NELL), forme atténuée de Cooley (SMITH), target oval cell's syndrome (DAMESHEK), microcytémie (SILVESTRONI et BIANCO), désordre hématologique méditerranéen (CHINI, MAGRASSI et LEONARDI).

Qu'elle soit considérée comme un groupement constant de signes parfaitement définis ou comme

un ensemble moins précis de dystrophies érythrocytaires, nous pouvons nous poser en premier lieu la question de la raison du passage chez les hétérozygotes de la forme sans expression clinique du porteur sain aux différentes traductions morbides de thalassemia minor.

SILVESTRONI et BIANCO y voient les modalités différentes d'expressivité d'un même gène : fait assez commun en génétique, dissociation entre phénotypie et génotypie. Dans cet ordre d'idées, disons que les concordances, les combinaisons entre différentes tares globulaires hérédo-familiales si fréquentes dans le bassin méditerranéen et à l'origine des formes intermédiaires atypiques décrites par QUATTRIN, nous ont donné l'occasion de voir déjà des phénomènes de dominance entre drépanocytose et Biermer d'une part, microcytose d'autre part. Ajoutons encore que les infections intercurrentes, la labilité constitutionnelle héréditaire ou acquise (carence, paludisme) d'un individu soit pour tout son organisme, soit pour un seul de ses appareils, peut permettre une exaltation ou une révélation morbide d'un gène latent ou encore son expression particulière. SCHWARZTIENE dans son article du « Sang » n° 9, 1951, exprime la même pensée pour expliquer ces faits. Il postule chez le malade soit une mutation génétique, soit des facteurs de renforcement de l'expression phénotypique du gène liés à la constitution du malade, fonction d'un dysmétabolisme lipidique.

Disons que tout ceci n'est qu'hypothèse.

Le trouble principal sanguin est une dystrophie globulaire, une malformation de l'hématie,

Les preuves de ce fait sont facilement tirées des expériences de transfusion croisées selon la méthode d'ASHBY.

— La mise en circulation de globules rouges sains dans un organisme thalassemique n'a pour conséquence aucune diminution de leur durée de vie. Mais elle ne fait qu'apporter un bénéfice transitoire au malade (FRONTALI). Le plasma du thalassemique n'est donc pas responsable de la maladie : bien mieux, il semble plutôt posséder un pouvoir d'auto-protection assez développé à l'égard des globules malades. (HAMILTON, SHEETS, DI GOWIN).

— La transfusion de globules thalassemiques dans un organisme sain ne modifie nullement leur morphologie ni n'augmente leur durée de vie.

— Il n'existe pas d'agglutinines froides, d'auto-agglutinine. Il n'y a pas d'auto-anticorps comme dans les anémies hémolytiques type LOUTIT. Le test de COOMBS est négatif : même partiellement il n'est pas possible de mettre en évidence d'anticorps incomplets comme dans certains cas d'anémies hémolytiques acquises.

La négativité de ces tests appliqués par BOORMANN, DOTT et LOUTIT à la détermination des ictères hémolytiques héréditaires s'est avérée insuffisante. SINGER, MOTULSKI, WRIGHT montrent la valeur relative du seul test de COOMBS : il faut y ajouter l'épreuve d'agglutination des hématies après action d'une solution de trypsine (WRIGHT, DOOD, BOURONCLE) et l'hémolyse en milieu acide de HAM-DACIE.

L'inefficacité de la splénectomie laissait prévoir déjà l'absence d'hémolysines.

Enfin rappelons que l'hypothèse d'une isoimmunisation due au facteur Rh (CORELLI) n'est plus admise (ROHR). Le test de WIENER est d'ailleurs négatif.

Mais surtout, les constatations des ponctions médullaires ou des biopsies décrites par MAGGIONI, ASCENZI, SCHIAVINI et BUSSI, ASTALDI, GALLO, TOLENTINO, SACCHETTI, démontrent la dysgénie globulaire originelle. Les courbes cariocynétiques et les courbes de maturation sont de type inhibé avec anaplasie et dysplasie (dysmorphisme de maturation nucléo-plasmatique). FRONTALI et son élève ANGELINI à Padoue en 1935, ont déjà noté une anisomicrocytose qui indique clairement l'atteinte très précoce du globule rouge dans son stade de formation médullaire.

La tare globulaire se manifeste par des altérations morphologiques très apparentes.

SILVESTRONI et BIANCO la codifient ainsi dans la thalassemie minima : hyperglobulie, hypochromie, microcytose vraie, résistance globulaire augmentée, désordre morphologique. Nous allons successivement discuter de la valeur et du déterminisme de ces lésion.

L'hyperglobulie est pour SILVESTRONI et BIANCO de même que pour INTROZZI un fait constant. L'explication est peut être une hyperglobulie de compensation à l'existence de globules fonctionnellement dystrophiques, ces malades même hyperglobuliques demeurant « fonctionnellement » des anémiques. En fait les produits d'hémolyse ont un pouvoir d'excitation sur la

prolifération médullaire ; celle-ci contrebalançant les destructions périphériques. Un équilibre tend à se produire qui explique, suivant la prédominance de l'un des deux facteurs en jeu, l'hyperglobulie ou au contraire l'anémie de certaines formes (ASTALDI, TOLENTINO, SACCHETTI). De toute façon, cette hyperglobulie fréquente, n'est pas constante.

L'hypochromie demeure un des principaux caractères de l'affection : hypochromie toujours forte avec anisochromie. L'interprétation la plus communément admise est un trouble du métabolisme hémoglobinique qui fait de ces globules des cellules inadaptées à leur fonction. Certaines sont très foncées, d'autres très claires.

L'existence d'un type d'hémoglobine fœtal confirme cette impression de trouble hémoglobinique. Dans le même sens plaide la faible efficacité des thérapeutiques martiales. Mais l'absence habituelle d'anachlorhydrie, de trouble des phanères, les tests de charge en fer, l'hypersidérose et l'hypersidérémie font penser que le trouble ne ressortit pas à un déficit en ion fer.

Cependant, cette hypochromie ne demeure pas un caractère infrangible. L'existence de formes hyperchromes décrites par QUATTRIN et FANCONI, ne permet pas de considérer cette hypochromie comme absolue.

La microcytose vraie s'oppose à la microsphérocytose de l'ictère constitutionnel de MINKOWSKI-CHAUFFARD, BLACKFAN et DIAMOND méconnaissent ce caractère dans leur Atlas d'Hématologie de 1944.

FRONTALI, ANGELINI, RASI en 1934 sont les premiers à y insister. Cette microcytose ne commence à se manifester que dans la phase de prise en charge de l'hémoglobine. Elle devient nette dans la phase d'orthochromie : c'est une véritable microcytose de charge. Ce fait pourrait être une objection à la théorie de la microcytose dès le stade médullaire émise par ASTALDI, TOLENTINO et SACCHETTI.

SOTGIU fait encore remarquer que l'oxygènation du sang intervient dans la taille des hématies.

QUATTRIN, FANCONI, IVAO et YOSHIDA ont encore décrit des formes macrocytaires. Il y a plus souvent inégalité de répartition des tailles que microcytose vraie constante.

Le désordre morphologique est également un des traits hématologiques spécifiques de la thalassemie.

A Côté de l'anisocytose, il y a la poïkilocytose. Parmi les aspects de ce désordre, INTROZZI accorde la première place à l'ovalocytose lorsqu'elle s'accompagne de leptocytose. Pour DONDI et PONTONI, ces deux éléments sont des signes de régénération médullaire. Nous avons vu cependant que cette ovalocytose n'est pas spécifique de l'anémie méditerranéenne.

C'est l'ellypto-poïkilocytose qui le serait pour QUATTRIN. MAIER interprête cette poïkilocytose comme une conséquence de la fragmentation globulaire apparaissant quand la concentration du globule en hémoglobine baisse.

Pour CAZAL, la platicytose est l'élément le

plus caractéristique de cette forme d'anémie. Elle s'opposerait à la sphérocytose : en fait elle n'est pas constante.

Les hématies en couronne sont dues à des répartitions inégales à maximum périphérique, annulaire de l'hémoglobine. De même les hématies à ponctuation basophile que QUATTRIN et WINTROBE interprètent comme des malformations du stroma globulaire objectivé par des dépôts anormaux d'hémoglobine.

Les hématies en cible ont une grande valeur diagnostique sans être toutefois spécifiques. DAMESHEK montre qu'elles sont absentes dans 50% des cas. Avec lui, PEROSA, EVANS, HADEN, BARRET montrent la présence de ce trouble morphologique dans l'ictère par rétention, après splénectomie, dans l'anémie hypochrome, bref dans tous les syndromes hémopathiques à résistance globulaire augmentée. Mais les leptocytes et les cellules en cibles apparus après splénectomie ont une durée de vie moyenne normale : ce qui les différencie totalement des cellules thalassemiques dont la vie est brève (SINGER et WEISZ, FRONTALI).

L'aspect en cible est dû à la présence d'un dépôt central d'hémoglobine et non à un reste nucléaire car colorable par l'éosine. De profil, les globules rouges se présentent en cuvette, en chapeau mexicain, le fond correspondant au centre de la cible et au maximum donc de dépôt hémoglobinique.

Pour CAZAL seules sont spécifiques les platicytes hypochromes à cible de grande taille. A

côté d'eux, les normocytes à cible n'ont pratiquement pas de valeur. Enfin, en examinant à l'état frais en contraste de phase, ces globules il décrit leur membrane périphérique comme froissée.

CAZAL décrit trois types particuliers d'hématies synthétisant toutes les déformations possibles.

— Grandes hématies de 9 à 11 μ, régulières, pâles, ovalaires, larges annulocytes pâles ; globules cibles hypochromes ; globules polycibles à dépôt souvent excentrique. STURGIS (1948) les réunit sous le même vocable. Ce sont des platicytes particulièrement minces, pouvant se replier sur eux mêmes et qui seraient vraiment l'antithèse des sphérocytes. C'est d'eux que naitraient les autres formes suivantes :

— Hématies de taille inférieure à la normale : 5 à 7 μ ou de coloration moyenne, de contours réguliers, provenant de la division par bipartition (MARMONT et BIANCHI) des platicytes.

— Débris d'hématies de 3 à 5 μ, soit très colorés, soit pâles, déchiquetés et irréguliers : ce sont des schizocytes provenant de la rupture des globules rouges.

L'érythroblastose est interprétée par les uns comme une simple conséquence de l'hyperactivité érythropoiétique proliférative. Mais il n'y a pas proportionnalité entre la prolifération érythroblastique médullaire et extra-médullaire et l'érythroblastose périphérique. Pour d'autres cette érythroblastose est une preuve de la perturbation du processus de maturation du globule

rouge. En effet, à côté des érythroblastes, LEHNDORFF, sur la vue de ponctions de moelle de maladies de Cooley, envoyées par KATO et DOWLEY, décrit des paraérythroblastes semblables aux paramyéloblastes de NAEGELI dans les leucoses. Cette cellule apparue par mutation serait incapable de parvenir à maturité. Ce fait est rare si l'on comprend le paraérythroblaste comme le veut BASERGA. Celui-ci réclame comme preuve de cette anomalie un asynchronisme entre maturation nucléaire et cytoplasmique avec irrégularité de kariokinèse. FIESCHI et ASTALDI, ASTALDI et REGGIANI dans des cultures in vitro de moelle notent une maturation protoplasmique et nuclée jusqu'au stade orthochromatique, puis une dégénérescence sans que l'érythroblaste puisse perdre son noyau. Les courbes de maturation selon PONTONI, WINTROBE, SCHIAVINI et BUSSI, MARMONT ont un léger degré d'anaplasie et d'inhibition dans des conditions de vie mauvaises ; mais si celles-ci sont bonnes, les courbes de maturation sont de type plutôt stimulé. Selon ROHR il est difficile de différencier une moelle semblable de celle d'une anémie hémolytique régénérative.

La troisième hypothèse pour expliquer cette érythroblastose est celle d'un hyposplénisme ne jouant plus son rôle de contrôle sur la diabase cellulaire par suite d'un véritable abaissement du seuil de passage des éléments mûrs. La rate n'empêcherait plus la sortie des érythroblastes. Il faut sans doute envisager ce seuil comme la résultante d'un jeu d'influence chimio-tactiles positives ou négatives, semblables à celles qui interviennent dans une myélose ou une lymphadénie.

Quoi qu'il en soit, il est difficile de se prononcer actuellement sur le caractère primitif ou secondaire des proliférations érythroblastiques médullaires et extra-médullaires.

Le deuxième caractère d'altération globulaire est objectivé par les modifications de la résistance globulaire.

Cette résistance a suscité et suscite encore des querelles nombreuses. Après l'aphorisme d'EPPINGER (« sans résistance globulaire diminuée, pas d'hémolyse »), les travaux de RIETTI, montrent que certains syndromes hémolytiques ont une résistance globulaire augmentée.

Deux types nous retiendront :

— la résistance osmotique est étudiée par différentes méthodes : méthode de HAMBURGER VIOLA qui étudie l'hémolyse macroscopique. On peut la sensibiliser en la pratiquant sur des globules déplasmatisés (WIDAL, ABRAMI, BRULÉ) ou par « provocation » de la fragilité après ultra-violets sur la rate. Il est possible encore par la méthode de SIMMEL de numérer les hématies non hémolysées (GREPPI, SCOTTI, DOUGLAS, PAOLAZZI). MANAI couple les deux méthodes, réunissant leurs avantages. Cette résistance osmotique peut également être étudiée avec la lysolécithine et la saponine. Depuis RIETTI, l'augmentation globale totale, marquée, de la résistance globulaire est indispensable au diagnostic d'ictère hémolytique à résistance globulaire augmentée type RIETTI-GREPPI-MICHELI. Pour VIRDIS et CAREDDU (1948), l'augmentation de la résistance maxima et moyenne est la plus

importante. Ils l'ont constatée 13,8% sur 123 enfants de Cagliari apparemment sains. Pour QUATTRIN ce dogme de l'augmentation de la résistance globulaire demeure vrai pour l'authentification du syndrome de R.G.M. Cet auteur accorde la première place à l'augmentation des résistances maximales. Mais avec lui TESTOLIN et ANGELINI, PANSINI, GREPPI, CASSANO et BENEDETTI montrent qu'à côté d'une augmentation prédominante des globules hyper-résistants, il existe un pourcentage non négligeagle de globules hypo-résistants. Mais il est sujet à variations dans les ictères hémolytiques constitutionnels atypiques. Pour FORNARA et nous-mêmes, ce qui importe le plus est l'étalement de la courbe d'hémolyse.

L'interprétation de l'augmentation de la résistance globulaire est très variable : pour PONTONI, elle ne serait que la traduction d'un hyposplénisme ; pour CAREDDU et MAGRASSI elle serait secondaire à l'intervention d'un facteur palustre.

Pour MOMIGLIANO-LEVI, il n'y aurait qu'un potentiel supérieur d'imbibition à l'égard des solutions hypotoniques. DAMESHEK et WINTROBE (1940) parlent « d'une membrane globulaire normale ou même excessive englobant un contenu cellulaire réduit ». Il y a donc relation entre la platicytose et la résistance osmotique : loi de HADFN (1939). Il faut pour hémolyser ces globules une plus grande quantité d'eau absorbée par osmose qu'il n'en faut pour l'hémolyse des microsphérocytes du Minkowski-Chauffard dont la résistance globulaire est du même coup diminuée.

Pour GUEST ces globules auraient en plus un mauvais pouvoir d'imbibition tout en ayant une capacité de gonfler supérieure à la normale (220% du volume initial).

HEILMEYER montre encore que la rate tend à gonfler les hématies qui la traversent, d'où hémolyse plus facile, pour les mêmes raisons que précédemment, pour les sphérocytes. La théorie de l'hyposplénisme peut trouver ici encore une confirmation.

NOLF reconnait que dans la traversée hépatique les érythrocytes augmentent leur résistance à l'auto-lyse sous l'influence du cholestérol d'un facteur antipernicieux ou enzymatique.

Nous avons vu qu'il fallait attendre la fin d'un ictère pour se prononcer sur l'authenticité et la permanence de lésions comme la macrocytose, l'augmentation de la résistance globulaire ou les hématies en cible.

Ces modifications peuvent se rencontrer dans les hépatopathies sans ictère, comme dans les ictères par rétention.

QUATTRIN relie directement sans l'expliquer l'augmentation de la résistance globulaire aux cellules en cibles.

Pour interpréter les exceptions au dogme de la résistance globulaire totalement augmentée, on peut, avec QUATTRIN, penser tout d'abord à la coexistence d'une tare sanguine hérédo-familiale autre que le seul R.G.M. et surajoutant ses caractères particuliers à celui de la thalassemie.

Il est possible également d'admettre une iné-

galité de répartition des résistances osmotiques : dès 1926, VIOLA interprète ces différences par l'existence d'âges différents des hématies. RIETTI lui-même rejette sa première hypothèse d'alternances d'anatonisme et de catatonisme des résistances globulaires en relation avec l'état fonctionnel du système hématopoïétique. Pour GREPPI (1935) il existe deux binômes symptomatiques : microcytes maximo-résistants et macrocytes minimo-résistants. Les variations de la résistance globulaire sont la résultante du mouvement parallèle mais opposé des deux résistances maximale et minimale..

Enfin nombreux sont les auteurs qui, sur des faits expérimentaux, concluent à l'intervention de la « situation hormonale » des sujets.

— A côté de la résistance osmotique, nous devons étudier à présent la résistance mécanique des globules. On l'étudie par la méthode de SHEN-CASTLE-FLEMING. Pour HEILMEYER, la recherche de cette résistance serait un test plus physiologique que la mesure de la résistance osmotique. S'opposant à l'augmentation des résistances osmotiques, MARMONT et BIANCHI trouvent cette résistance mécanique diminuée. Ils opposent alors la diathèse érythroclastique des syndromes à résistance globulaire osmotique augmentée type R.G.M., à la diathèse érythroblastique des ictères constitutionnels à résistance globulaire osmotique diminuée, type Minkowski-Chauffard.

COOLEY le premier avec LEE étudie cette fragilité mécanique ; elle est mise en évidence par eux dans le torrent circulatoire. ASTALDI, TOLENTINO, SACCHETTI la nient. Cette résistance

mécanique diminuée est un élément très important des syndromes hématologiques méditerranéens, principalement de la thalassemia, et constitue la schizocytose.

Pour CAZAL, cette fragilité mécanique est la résultante de la platicytose : la plati-schizocytose est la tare principale qui donne naissance aux cyclocytes et aux différentes formes d'hématies rencontrées.

Trois processus simultanés peuvent se rencontrer : simple bipartition avec formes en haltères (MARMONT, BIANCHI) ; segmentation par division radiaire d'où formes en raquettes, en poires ; fragmentation de la partie périphérique du platicyte d'où débris en arc de cercle, allongés. Les microcytes, les cyclocytes et les débris globulaires tirent leur origine de cette plati-schizocytose. MARMONT et BIANCHI parlent de microschizocyclocytose.

A côté de ces deux malformations globulaires, le trouble biochimique érythrocytaire est sans doute plus proche du mécanisme intime de l'affection. Les troubles morphologiques ne seraient que l'extériorisation, la matérialisation de ces perturbations.

Nous avons vu que QUATTRIN et WINTROBE interprètent déjà les ponctuations basophiles des hématies comme une répartition anormale de l'hémoglobine, fonction d'anomalies constitutionnelles du stroma de soutien du globule rouge.

STORTI, de Modène, au III[e] Congrès de la Société Internationale Européenne d'Hématologie à Rome (Octobre 1951), définit les bases d'une étude

chimiques et morphologique conjointes des constituants cellulaires, de ce qu'il appele la cytotopochimie qualitative et quantitative, rajeunissant ainsi les méthodes classiques de l'hématologie. Il remarque que certaines cellules sont atypiques, aussi bien cytochimiquement que morphologiquement et qu'il est nécessaire d'associer ces réactions cytochimiques aux colorations hématologiques habituelles. Deux cellules de même morphologie au Giemsa peuvent être cytochimiquement différentes. ,La contribution des méthodes histochimiques doit permettre l'étude de l'origine des cellules normales et pathologiques.

De même, les microscopies par contraste de phase, les microspectrographies préciseront les troubles biochimiques des hématies.

ERICKSON avait déjà démontré avant 1941 que dans l'anémie érythroblastique, les lipides totaux, les phosphatides, les lipides solubles dans l'alcool, les graisses neutres et les cérébrosides sont augmentés. Par contre, le cholestérol est abaissé : ce qui différencie ce type d'anémie de l'ictère hémolytique (cité par MAIER). OLIVA et MARINELLI ont repris ces travaux.

SCHWARZ-TIENE étudie principalement les troubles lipidiques des globules rouges. Il constate des modifications constantes et semblables chez les malades porteurs de D.H.M. et chez leurs parents.

Ce sont des modifications très importantes de la membrane des érythrocytes plus que du plasma: on retrouve une diminution du cholestérol combiné du plasma ; mais surtout une augmentation du

cholestérol combiné des globules rouges, des lipides totaux, des phospholipides, des acides gras et des graisses neutres. Il y a hyperactivité du tissu hématopoïétique que traduit l'augmentation des phospholipides et dégénérescence érythrocytaire avec rétrogression de leur structure que traduisent l'augmentation des esthers du cholestérol, des graisses et des acides gras.

L'héridité pathologique comprendrait pour lui le D.H.M. plus ou moins complet, s'associant à un trouble métabolique qui provoquerait une anomalie structurale de la membrane des érythrocytes. Les lipides et les protides des globules rouges constituent la structure superficielle de la membrane globulaire. Ils participent en outre à la formation du stroma. De celle-ci dépend en partie la forme du globule. Ils ont une importance pour le comportement électrochimique et physique des érythrocytes. Mais ils sont insuffisants à expliquer les modifications de la résistance globulaire : il faut qu'à ces troubles s'ajoutent des modifications morphologiques qui, ensemble, constituent le globule thalassémique :

« Le facteur dysmétabolique compléterait le facteur morphologique génétique qui, quelquefois, fait défaut chez un des parents des malades atteints d'anémie méditerranéenne type Cooley. »

C'est insister, comme nous l'avons fait remarquer dans l'étiologie, sur le facteur non négligeable des carences dans le déterminisme, ou tout au moins, la physionomie particulière de l'anémie.

A côté de ce trouble lipidique, les auteurs ont été frappés par l'hypochromie marquée de la tha-

lassemie. Les troubes du métabolisme de l'hémoglobine et du fer se sont posés au premier plan des préoccupations pathogéniques.

L'hémoglobine provient de l'union d'une substance azotée basique : la globine, qui n'est ni une albumine, ni une globuline, mais une histone, avec l'hème. Cet heme dérive du protohème : celui-ci est une protoporphyrine, c'est-à-dire un dérivé d'un noyau tétrapyrrolique [les quatre pyrroles sont reliés entre eux par des groupements méthènes = CH — (porphyrine)]. Ce protohème contient un atome de fer. Si ce fer est trivalent on a l'hématine Si ce fer est bivalent on a l'hème proprement dit pouvant fixer réversiblement l'oxyde de carbone et l'oxygène.

Suivant la base azotée, on obtient les hémochromogènes qui interviennent dans la respiration cellulaire et qui ont le même groupement prosthétique porphyrinique que l'hémoglobine.

Nous verrons au moment de l'étude de l'hémolyse le catabolisme de l'hémoglobine.

PEROSA montre que trois solutions sont possibles pour expliquer les anomalies du métabolisme hémoglobinique dans le globule rouge thalassémique.

— synthèse porphyrinique perturbée

— absence d'union fer-porphyrine par trouble primitif du métabolisme du fer,

— synthèse de la globine absente ou perturbée.

La première hypothèse peut être rejetée : MARMONT et BIANCHI, avec les différents auteurs qui se sont occupés de cette question mon-

trent que les porphyrines globulaires sont augmentées et qu'il n'existe pas dans la thalassemie de symptôme qui soit imputable à la carence de ferments tissulaires dont le groupement prosphétique est porphyrinique, comme celui de l'hémoglobine.

De plus, PEROSA montre que le ferrohème des maladies de Cooley et des D.H.M. a un spectre d'absorption peu différent de celui des individus normaux.

Ceci s'oppose à l'opinion de CARTWRIGHT qui pense que la dissociation hypochromie-hypersidérémie est due à un défaut de synthèse porphyrinique.

De même FREUDENBERG et ESSER attribuent la fluorescence particulière aux U.V. des globules rouges thalassemiques à la présence de porphyrine au lieu d'hémoglobine. Cette présence anormale serait due à la difficulté du passage de la molécule de porphyrine à celle d'hématine par suite d'une mauvaise prise en charge du fer.

Ajoutons en outre que l'organisme est incapable de synthétiser les amino-acides cycliques, particulièrement les quatre anneaux pyrroliques. Il lui faut en particulier recevoir, déjà synthétisé, le Glycocolle nécessaire à la formation de la protoporphyrine.

La deuxième hypothèse n'a guère été prospectée : PRADER croit, dans le même syndrome que nous avons signalé à l'instant, à l'incapacité de la fixation du fer sur le groupe porphyrinique pour donner le protohème. PONCHER, MARMONT et BIANCHI ont admis sans plus ces troubles du métabolisme du fer.

Malgré l'hypochromie, le fer sérique soluble dans l'HCl et dosé par la méthode de Heilmeyer-Plotner est supérieur à la normale ; ces valeurs sont d'autant plus élevées que la forme est moins grave. Ceci ne veut pas dire que les troubles du métabolisme du fer soient moins accusés dans le Cooley que dans les D.H.M. légers, mais indiquent plutôt une plus grande capacité dans les cas les moins graves à mobiliser le fer. (CHINI, PEROSA, AMATO).

Le fer sérique non soluble dans l'HCl (fraction C et D de VANNOTTI) ne semble pas être inférieur à la normale.

Le fer érythrocytaire ou « facilement séparable » (BARKAN, LEMBERG, SCHALES) est nettement augmenté surtout si au lieu de le considérer globalement on le mesure (DOMINICI) dans chaque globule rouge, comme le préconisent PEROSA et INTRONA.

L'explication de ce taux réside soit dans un défaut de synthèse hémoglobinique (PAPPENHEIMER), soit dans une augmentation du catabolisme hémoglobinique dans le globule rouge (CASE). Mais pour PEROSA, PUTIGNANO, FIORE, une destruction de l'hémoglobine par l'extraction acide expliquant la libération de fer n'est pas valable ; l'hémoglobine résistant en effet à l'acide chlorhydrique.

Ce fer ionisable de BARKAN, « leicht abspaltbares eisen » des auteurs Allemands, « easily split-off iron » des auteurs Anglo-Saxons est probablement en rapport avec la verdohémoglobine de FISCHER. On le retrouve dans les « sidérocytes » de GRUNEBERG (1941).

Le nombre de ces cellules varieraient en fonction du degré d'hémolyse. MAIER a, sur ce point, une opinion différente de celle de CASE.

Le fer tissulaire est très augmenté.

Il existe une sidérose considérable : WHIPPLE BRADFORD la comparent à l'hémochromatose. Elle est formée de deux parties : d'une part, un pigment « hémosidérinique » (PINCHERLE, SCAGLIETTI, DALLA VOLTA) à réaction du fer (méthode PERLS) positive. Selon RONDONI, ce serait un pigment granulaire amorphe formé par une combinaison lâche du fer avec des complexes protéiniques. A côté, WHIPPLE et BRADFORD décrivent un pigment qui donne la réaction de l'hémofuschine et non celle du fer.

La sidérose se fait de deux façons :

— dans le système réticulo-endothélial, pour MARMONT et BIANCHI : rate, cellules de Kupffer, ganglions, moelle. On la retrouve rarement dans les cellules épithéliales : CLERICI-BAGOZZI, DONDI, DALLA VOLTA.

— Au contraire, pour WHIPPLE, BRADFORD, PINCHERLE, SCAGLIETTI, MILLS, cette sidérose est à maximum épithélial, surtout dans les glandes endocrines, comme si l'organisme se défendait en l'éliminant contre l'excès de fer et l'incapacité du système réticulo-endothélial à le fixer.

L'organisme humain contrôle ses réserves de fer plus en modifiant l'absorption de celui-ci que son élimination.

Celle-ci est en effet minime : 1 mgr par jour

contre 2 à 10 apportés quotidiennement par l'alimentation.

Cette absorption varie avec les besoins de l'organisme : en effet, en cas d'anémie, l'absorption de fer augmente de 5 à 20 fois (HAHN, MOORE, COPP). C'est DUBACH qui, le premier, a montré cette régulation par les variations d'absorption.

Celle-ci se fait à la paroi intestinale. Il existe à ce niveau une protéine, l'apoferritine, qui, par union à un atome de fer donne la ferritine (GRANICK et LAUFBERGER). Cette ferritine augmente jusqu'à saturation de la protéine : l'absorption intestinale cesse alors. Il y a « mucosal block » (bloc muqueux). Le fer donné en surplus est éliminé intégralement. Ce « bloc muqueux » est actuellement considéré comme relatif. L'apoferritine cède son fer à une protéine du sérum sanguin normalement non saturé : la sidérophyline (100 gamma par litre) selon les besoins de l'organisme. La répartition de la ferritine dans les tissus de l'organisme, pour MARMONT et BIANCHI, est la cause la la sidérose.

Malgré ces constatations, HAHN a montré que le fer injecté est plus rapidement utilisé que le fer stocké. SANSONE et GALEONE, PONTONI, CASSANO et BENEDETTI montrent que malgré les quantités très élevées de fer que l'organisme tient à sa disposition, les apports de ce métal provoquent une amélioration des cynesthésies, de l'état général et des réticulocytes.

Il semble, en conclusion, que l'organisme soit incapable de mobiliser ce fer et de libérer l'ion Fe des combinaisons pour le rendre utilisable. Ce fait

s'inscrit plus dans un dysfonctionnement métabolique général et constitutionnel de l'organisme que dans le cadre d'un trouble primitif du métabolisme du fer.

Que ce métabolisme soit primitivement vicié ou pas, l'augmentation du taux du fer érythrocytaire serait pour PEROSA et COGNETTI à l'origine de la fragmentation globulaire.

STARKENSTEIN, BECHHOLD et KRAUS, MENEGHETTI, MESSINI, ont montré in vitro l'action labile du fer sur les globules rouges. Ce pouvoir chimique serait exalté par la température conformément à la loi de VANT'HOFF : expérimentalement, ce fait a été mis en évidence par WEIDENREICH, RAUS et ROBERTSON, DOAN et SABIN, HAN, SHEN, FLEMMING et CASTLE. Cliniquement, PEROSA et FIORE-DONATI ont constaté une sensibilité plus grande des globules rouges du Cooley à cette action thermique. Ils expliquent ainsi les crises d'hémolyse en rapport avec la fièvre.

La troisième hypothèse qui concerne les modifications ou l'absence de synthèse de la globine semble le fait le plus intéressant sinon le plus étudié. Les différentes constatations cliniques et expérimentales concernant le métabolisme du fer, comme toutes celles que nous avons rapportées plus haut plaident en cette faveur. Il faut envisager le support protéique, la globine, dans ce trouble. Déjà les travaux de VECCHIO, PUTIGNANO, FIORE, BIANCO ont montré une résistance de l'hémoglobine à la dénaturation alcaline (KRUGGER-BISHOFF). Cette hémoglobine est une hémo-

globine de type foetal, elle diffère de l'hémoglobine naturelle par sa fraction protéinique. SCHENCK montre que la différence tient en un pourcentage anormal d'amino-acides ; PORTER et SANGER (1948) trouvent une différence des radicaux valyl terminaux. Enfin, DERRIEN et ROCHE insistent sur un pouvoir antigénique différent ainsi qu'une solubilité particulière.

Ce même phénomène a été mis en évidence par PAULING, ITANO, SINGER et WELLS dans la drépanocytose. Il est plus net chez les anémiques que chez les porteurs sains. Il semble également responsable de la brièveté de la vie érythrocytaire.

Disons enfin que la globine comprend 10 amino-acides essentiels et d'autres complémentaires. L'organisme doit recevoir de l'extérieur ces protéines qu'il ne peut synthétiser. Faute de quoi la synthèse de l'hémoglobine est défectueuse. Parmi ces amino-acides signalons comme les plus importants le tryptophane, la lysine, la phénylalanine, l'isoleucine.

Faisons toutefois remarquer que la présence de cette hémogobine fœtale, très nette dans la thalassemia major au point de servir de confirmation se retrouve à un degré bien moindre dans la thalassemia minor ; ce qui, pour VECCHIO, pourrait s'expliquer par son taux très inférieur et difficilement décelable par les techniques habituelles.

A côté du métabolisme de l'hémoglobine et des lipides, nous devons signaler les perturbations du métabolisme des protéines.

Nous avons déjà vu que SCHWARZ-TIENE les admet à côté des perturbations lipidiques.

Nous avons vu que la globine est surtout l'élément modifié dans le métabolisme hémoglobinique.

Nous allons voir que FRONTALI admet des besoins accrus de substances indispensables à la formation du stroma globulaire et de l'hémoglobine, d'amino-acides cycliques que l'organisme ne peut synthétiser.

Enfin, PEROSA, dans la pathogénie des granulations basophiles dont nous n'avons donné précédemment qu'une interprétation morphologique, celle de QUATTRIN et WINTROBE, met en évidence à ce niveau encore un trouble de la synthèse hémoglobinique en relation avec des modifications des protéines cytoplasmiques. En effet, les michrosomes cytoplasmiques à base d'acide ribonucléique ont la première place dans la synthèse des protéines (CASPERSON et BRACHET). Ils contiennent des enzymes respiratoires et hydrolytiques, les premiers responsables de l'oxydation et de la production d'énergie, les seconds plus spécialement de la synthèse protéinique. C'est à leur contact que se fait l'apparition d'hémoglobine qui n'apparaît donc pas dans le globule rouge par un mécanisme diffus, mais au niveau de chacun de ces granules. C'est ainsi que de basophile le globule devient polychromatophile puis orthochromatique. On conçoit que la perturbation du métabolisme des protéines spécifiques de ces éléments ait pour conséquence un trouble de la formation hémoglonique, de même qu'une perturbation des protéines cytoplasmiques.

CHOREMIS en Grèce a noté une aggravation des Maladies de Cooley connues et une augmentation du nombre des cas décelés après une forte réduction de la ration protéinique.

Rappelons encore que QUATTRIN fait des carences vitaminiques, des privations en facteurs du groupe B en général, de l'ariboflavinose en particulier, le fait dominant dans la Pathogénie des anémies hémolytiques chroniques.

Quoi qu'il en soit, de ces théories exposées ci-dessus, il résulte que la dystrophie globulaire a pour conséquence la fragmentation de l'hématie : la schizocytose. Elle demeure la traduction la plus évidente des troubles que nous avons envisagés, comme la cause de certaines images morphologiques sanguines : COOLEY, CHINI, MARMONT et BIANCHI sont les principaux défenseurs de cette théorie.

La vie brève de l'hématie est la caractéristique des cellules sanguines thalassémiques (par anomalie du stroma globulaire : SINGER).

Contre l'opinion de PEROSA qui en 1949 pense que l'érythroblaste reste plus longtemps en circulation, FRONTALI et STEGAGNO prônent la thèse, communément admise de nos jours, de cette vie brève. Dès Octobre 1948, à la Journée Italo-Suisse de Locarno, ces auteurs insistent sur ce point. En Mai 1950, à l'Académie Médicale de Rome, puis en Juillet 1950, au VI° Congrès International de Pédiatrie de Zurich, ils confirment leurs résultats. Ceux-ci sont d'une importance capitale dans la Pathogénie des Syndromes Hématologiques Méditerranéens.

SPADOLINI a montré que le devenir des hématies sénescentes n'est point l'hémolyse dans le sens de la séparation de l'hémoglobine du stroma, mais bien la fragmentation qui commence dans le torrent circulatoire. Celle-ci doit débuter très précocement : car MARMONT et BIANCHI, MAGGIONI montrent la présence d'un réseau granulofilamenteux dans les fragments de globules rouges ou schizocytes.

Par les méthodes d'ASHBY et DACIE-MOLLISSON, confirmées par la méthode de LEMBERG et LEGGE des isotopes radioactifs (glycine marquée de N15) FRONTALI et STEGAGNO prouvent que la durée moyenne de vie du globule rouge est bien de 120 jours normalement. (HEILMEYER et LOUTIT).

Comme DACIE et MOLLISSON, KAPLAN et ZUELZER pour l'ictère hémolytique avec sphérocytose, ils retrouvent des courbes très rapidement descendantes et estiment égale à 10 ou 20 jours la survie moyenne du globule rouge de la thalassemia major. Pour la thalassemia minor, cette durée de vie moyenne est de 70 jours. Dans la thalassemia minima on retrouve des chiffres voisins de la normale : 80 jours. KAPLAN et ZUELZER pensent que tous les globules ne seraient pas atteints également de sénescence précoce d'où des courbes différentes avec les expressions cliniques envisagées. Ceci nous conduit à souligner les besoins accrus de l'organisme en substances indispensables à la formation du stroma et de l'hémoglobine ; substances qu'il ne peut resynthétiser qu'à partir des produits de destruction globulaire et surtout par l'apport extérieur incessant d'élé-

ments indispensables, les organismes supérieurs étant acyclopoïétiques. Ce caractère de carence en matériaux métalliques (Fer, Cuivre, Cobalt.), en catalyseurs, en protéines et en lipides peut expliquer la formation de globules rouges, de vitalité encore plus réduites ; d'où le passage à des formes décompensées, sous l'influence de carence alimentaires en protéines animales. Ce même fait explique certaines périodes d'aggravation de maladie de Cooley et l'utilité des transfusions sanguines dans ces cas.

Tous les auteurs sont d'accord pour voir dans les pertubations de l'équilibre entre hyper-hémolyse et activité médullaire régénérative la cause essentielle des diverses expressions morbides de la thalassemie. La brièveté de la vie du globule déséquilibre sans cesse le couple hyper-hémolyse, régénération incitant continuellement la moelle à un hyperfonctionnement.

Dans le même sens agissent les produits intermédiaires de l'hémolyse augmentant ainsi les facteurs d'excitation de la prolifération érythropoïétique.

SINGER, WEISZ, HAMILTON, SHEETS et DE GOWIN arrivent aux mêmes conclusions. Cette durée de vie abrégée est un trait commun à tous les syndromes hémolytiques.

D'une façon générale, contrairement à l'opinion de DI GUGLIEMO qui fait de la thalassemie une myélose érythrémique chronique, une affection médullaire paranéoplasique à potentialité rouge, égale des leucémies dans la série blanche, ce que nous venons d'écrire, comme les travaux

d'ASTALDI, TOLENTINO, SACCHETTI sur la moelle osseuse prouve qu'il y a non seulement érythrogénèse accélérée, mais profonde malformation. Ceci autant au niveau de la moelle très dysharmonique, avec ses types de courbes inhibées, son hyperanaplasie, sa dissociation de maturation nucléo-plasmique, qu'au niveau du sang circulant.

Le rôle de la rate et du système réticulo-endothélial a été diversement apprécié. Existe-t-il dans l'anémie méditerranéenne la possibilité de discussions semblables à celle de l'ictère hémolytique constitutionnel ? L'hémolyse est-elle due à une tare globulaire pure, à une action prépondérante ou surajoutée de la rate sur le globule dystrophique ?

Les querelles ont été nombreuses entre les deux écoles hématologistes de DI GUGLIEMO et de MICHELI pour savoir ce qui était primitif de l'hémolyse ou de la mésenchymopathie.

Les éléments des transfusions croisées nous ont suffisamment montré l'absence d'hémolysine, d'autoagglutinine, d'autoanticorps et la dystrophie primitive du globule.

Les observations d'ASTALDI, TOLENTINO, SACCHETTI montrent combien le trouble érythrocytaire existe dès le début. Toutefois récemment RIETTI, FRONTALI, MOMIGLIANO-LEVI et FORNARA réaffirment à nouveau l'importance primordiale du facteur « hyper-hémolyse ».

Contre la théorie de l'hypersplénisme, plaide l'échec de la splénectomie, l'érythroblastose périphérique et l'érythroblastose extra-médullaire.

Aussi, l'hyposplénisme a-t-il été défendu avec

plus de raisons, semble-t-il. PEROSA, SINGER, MURATORE, DE FRANCISCIS admettent cette même théorie : après splénectomie, on voit apparaître des lésions sanguines chez l'individu normal, semblables à celles du D.H.M. ; de même les pertubations morphologiques augmentent chez les thalassémiques après splénectomie. PEROSA résume ainsi cette action : l'action hémocatatonistique de la rate ne se faisant plus, la résistance globulaire augmente et les cellules en cibles apparaissent.

La rate intervient aussi dans le métabolisme du fer (ASCHER, PUGLIESE). L'hypospléniSme entraîne l'incapacité pour l'organisme de mobiliseé et d'utiliser le fer ; d'autre part, la rate joue un rôle extrêmement important dans le métabolisme des protéines. Or, nous avons vu que le trouble de la globine est le plus important dans le trouble hémoglobinique. De là l'hypochromie et l'hypersidérémie.

La rate a un pouvoir de sélection, de phagocytose à l'égard des éléments sénescents : d'où le passage de ceux ci et leur fragmentation dans le torrent circulatoire en cas d'hypospléniSme. Contrairement cependant à l'opinion de PEROSA, les globules rouges ne demeurent pas plus longtemps en circulation.

La rate possède enfin une action sur la maturation des érythroblastes et le seuil médullaire : l'hypospléniSme pourrait expliquer les deux perturbations érythroblastiques de la thalassemie. Disons encore qu'il n'est pas rare dans l'anémie à hématies falciformes de rencontrer une microsplé-

nie. Ce fait semblerait s'inscrire dans le cadre général de l'hyposplénie.

Dernièrement, ASTALDI, TOLENTINO et SACCHETTI pensent que la thalassemie puisse se rapprocher des maladies hémolytiques par hyperfonctionnement du système réticulo-endothélial dans le sens que lui accorde CESA-BIANCHI. Ils se basent pour affirmer cela sur la constatation dans la moelle de cellules géantes en activité érythropigmentophagique. Ces cellules ont été rencontrées par MAGGIONI et ASCENZI, WHIPPLE et BRADFORD, DALLA VOLTA. Dans la rate, MAGGIONI, ASCENZI et ASTALDI signalent l'existence de cellules écumeuses, pseudo-spongieuses (foamy-cell's), à pigment ferrique. WHIPPLE, BRADFORD, DALLA VOLTA, CLERICI-BAGOZZI rapportent les mêmes faits. Il s'agirait soit d'élément mononucléés (prepolycaryocytes de DI GUGLIEMO) soit de polycaryocytes (plurinucléés) soit de vrais macrophages contenant parfois de 2 à 10 globules rouges « assez bien conservés » (FRONTALI).

Quoi qu'il en soit, l'hyperhémolyse chronique est la conséquence de tous ces faits ; mais elle est surtout marquée dans la thalassemia major où l'index hémoglobinique est élevé (15 à 20 fois supérieur à la normale). Elle existe encore dans les différentes formes de thalassemie.

Nous l'avons précédemment écrit, l'hyperhémolyse est un caractère fondamental de l'affection Chez les « porteurs sains » de SILVESTRONI et BIANCO, elle n'est pas très perceptible parceque la plus grande partie du pigment est réemployé à l'hématopoïèse (FRONTALI).

Dans un cas FRONTALI a calculé qu'une destruction journalière d'hémoglobine égale à 33% correspond approximativement à la destruction de 460 cc de sang soient 123 cc de globules rouges déplasmatisés.

Nous ne reviendrons par sur la discussion des conditions d'hémolyse due à la fragmentation et sur les théories mécaniques ou chimiques que nous avons exposées.

Nous voulons cependant faire une mention pour les crises de déglobulisation. A côté de ce que nous avons déjà écrit, (citant PEROSA) nous rappelons que pour DAMESHEK ces crises seraient dues à une exacerbation de l'hémolyse ; pour HEILEMEYER, elles sont secondaires à un hyperfonctionnement médullaire. Mais OWREN récemment, montre qu'elles seraient en relation avec une aplasie médullaire. Cette thèse, profondément révolutionnaire ouvre des horizons nouveaux sur la pathogénie de l'hémolyse.

Rappelons encore, mais nous y reviendrons par la suite, que MALAGUZZI-VALERI, DOMINICI parlent de la composante préhépatique anhémolytique de ces ictères hémolytiques constitutionnels.

Enfin signalons que MURATORE pose la question de l'entrée en jeu d'une condition hémolytique particulière : CASSANO et BENEDETTI, PANZINI, SAVENA et AMMANITI, MAC INTOSH et WOOD pensent de même. Pour GATTO, il s'agirait simplement d'une expressivité variable du gène.

A côté de ces troubles sanguins qui sont, nous

l'avons dit, l'essentiel du tableau clinique, il existe de nombreux troubles des divers appareils de l'économie dont les éléments ne sont pas caractéristiques réclament confirmation de leur origine par l'enquête hématologique et familiale.

Au premier rang de ceux ci, nous avons les troubles osseux, faits d'ostéoporose et d'hyperplasie osseuse. Ils ne sont pas spécifiques de la thalassemie.

Une première thèse, la première qui vienne à l'esprit, est que les lésions d'ostéoporose sont secondaires à l'hyperplasie des éléments médullaires érythroformateurs : lésions purement mécaniques (GANSSLEN, PINCHERLE, SCAGLIETTI, SIMONETTI, CAFFEY, DE LUCA, COOLEY, WOLSTEIN et KEIDEL, PARADISO, PATRASSI et TAGLIONI, DEBRE, ORTOLANI, LEHNDORFF, SPILIOPOULOS).

L'hypertrophie osseuse n'est qu'une réaction périostique à cette ostéoporose (PINCHERLE, SCAGLIETTI).

PONTONI, COLARIZZI et BIDDAU, BRUNI admettent qu'à côté de l'hyperanaplasie médullaire existe une hyperanaplasie du tissu osseux qui aboutit à la formation d'un tissu très facilement détruit : c'est l'hypothèse de la « mésenchymopathie primitive ». ORTOLANI avait déjà vu que les premières lésions osseuses en date sont prolifératives et non ostéoporotiques. De plus, la prolifération de fines lamelles osseuses dans les sinus péricraniens, la formation de corticale au dessus des ostéophytes, la régularité des lésions, l'absence dans le tissu osseux de signes de réabsorption

lacunaire (SCHIAPPOLI) ont permis l'édification de la seconde hypothèse : celle d'une hémo-ostéopathie.

PEROSA propose une troisième explication : toute la vie se font des réabsorptions et des apparitions d'os nouveaux : l'os est un véritable organe mésenchymateux avec vaisseaux, nerfs, cellules indifférenciées à potentialité osseuse ou érythroformatrice. Tous ces éléments sont fonctionnellement et anatomiquement dépendants entre eux, réagissant dans un organisme, avec la pathologie de celui-ci, et surtout avec ses perturbations hormonales (LERICHE).

Pour PEROSA et VITERBO il existe des « parahormones érythropoiétiques » (GLEY) conditionnées par le trouble métabolique des pigments hématiques (WHIPPLE et BRADFORD). Ces éléments venus de l'hémolyse, de la rate, du foie exciteraient la moelle et détermineraient l'hyperplasie érythroblastiques. Signalons ici que FIESSINGER, DUPUY et LAUR, DOHNERT et TISCHENDORF ont retrouvé dans la moelle de malades porteurs de cirrhoses hépatiques une hyperplasie médullaire à prédominance rouge. Il peut même exister des foyers de métaplasie érythroblastique extra-médullaire. Mais soit que des principes enzymatiques, protéiques, vitaminiques, hormonaux manquent, soit que la synthèse de l'hémoglobine ne puisse se faire, l'anaplasie se joint à l'hyperplasie.

Ces parahormones augmentent dans les syndromes hémolytiques : signalons que les extraits de foie et la bilirubine ont au maximum cette ac-

tion excitatrice sur la moelle (BOMFORD, VERZAR, ZIH).

Elles ont pour effet d'activer parallèlement la moelle et le tissu osseux qui la contient « l'espace conjonctif ossifiable ». Ces deux éléments se développent et réagissent concomittamment sous l'influence d'un stimulus physiologique réglé, selon les directions déterminées primitives de la matrice protéique osseuse. Le nouveau plan régulateur de cette réaction se fait suivant des lignes semblables entre-elles, élégantes, respectant le plan architectonique original des différents os. Ceci explique les aspects radiaires particuliers du crâne. A aucun moment il ne semble y avoir de prolifération anarchique.

La traduction différente des lésions osseuses procède simplement des degrés divers de l'hémolyse. Ces degrés font les différences entre les lésions anatomiques des formes cliniques de la thalassemie.

A la coupe le diverses couches d'os sont les témoins de ces périodes alternées de repos et d'hyperfonctionnement.

Ces lésions osseuses ne sont cependant pas particulières à la Thalassemie : elles s'inscrivent dans le cadre général des lésions rencontrées dans la diathèse hémolytique de GANSSLEN.

Les troubles du développement sont fréquemment rencontrés :

Ils peuvent reconnaître trois causes :

— D'une part les lésions osseuses développées dans l'enfance au cours d'une période de grande

plasticité squelettique ; De même l'ostéoporose, la persistance des cartilages de conjugaison au delà des délais normaux, le retard d'apparition des points d'ossification expliquent ces troubles. Dans ce sens plaident encore la constitution d'une semelle osseuse qui bloque l'extension de l'os, et la destruction du cartilage de conjugaison hypervascularisé. Celle-ci est due au report de la ligne d'érosion vers l'epiphyse par l'agrandissement incessant de la cavité médullaire, et à l'existence d'une activité chondroclasique de la moelle surtout marquée sur le versant épiphysaire du cartilage.

— D'autre part les troubles dyscrasiques si importants dans la Thalassemie sont une cause des pertubations du développement. C'est dans ce cadre que doit s'inscrire « l'infantilisme splénique de SENDRAIL ».

— Enfin les troubles endocriniens, que l'on peut considérer encore comme une expression de la « mesenchymopathie » de PONTONI, ont certainement une place de premier plan dans l'hypodéveloppement des thalassemies. Rappelons les infantilismes hypophysaires et myxoedémateux par exemple. Chaque fois que nous l'avons pratiqué l'abaissement des 17-céto-stéroïdes était marqué. L'étude plus complète du fonctionnement endocrinien, comme du couple diencéphalo-hypophysaire, pourra sans doute nous permettre de mieux relier entre elles les différentes atteintes de l'organisme.

En effet il semble logique de réunir les troubles osseux et les troubles du développement qui, comme nous l'avons dit, peuvent aller de la sim-

ple hypotrophie staturale à l'infantilisme le plus complet.

Cette hypothèse a déjà été émise par M. le Docteur PORTIER : une atteinte du couple diencephalo-hypophysaire peut expliquer l'osteoporose et l'infantilisme. Nous avons vu que MAGGIONI et ASCENZI signalent des altérations antéhypophysaire à l'autopsie de ces malades.

Nous rapprochons de ces faits l'interprétation donnée par ALBRIGHT de la dysplasie fibreuse des os qui porte son nom. MM. COSTES, MAURIC, MILLIEZ, BRION ont rappelé récemment les arguments en faveur d'une origine hypothalamique de la dysplasie fibreuse et de diverses dysendocrinies qui peuvent lui être associées (puberté précoce, dysthyroïdie, symptômes acromegaloïdes....)

Enfin signalons que des altérations craniennes absolument comparables à celles que l'on observe dans la maladie de Cooley (crâne en poils de brosse notamment) ont été retrouvées chez des malades atteints de pachydermopériostose de TOURAINE et SCLENTE. MM. de SEZE et JURMAND en font incidemment la remarque chez un malade atteint de cette affection et dont le frère et la sœur présentaient des doigts hypocratiques. MM. DESSE et DAUSSONVILLE ont rapporté une observation semblable.

Ces faits semblent intéressants à souligner, rapprochés des altérations craniennes que l'on rencontre quelquefois dans l'osteopathie hypertrophiante pneumique de Pierre MARIE. Car l'hypothèse d'une origine hypophysaire de ce syndrome de « dysacromelie d'origine thoracique » (BARIETY) est de plus en plus admise.

Les troubles neurologiques relevés déjà par CASSANO et BENEDETTI dans la diathèse hémolytique, à type de déséquilibre endocrino-neuro-végétatif, sont dénommés par QUATTRIN « neuro-labilité ». MM. SARROUY et PORTIER ont longuement décrit ces syndromes neuro-hémolytiques. QUATTRIN ne croit pas devoir rapporter les signes nerveux à « fond mélancolique » à une simple insuffisance hépatique larvée ou évidente, mais « à un déséquilibre diencéphalique congénital ». Nous avons donné des exemples, au cours de notre étude clinique, de syndromes neuro-hémolytiques montrant qu'ils ne sont pas l'apanage des seuls ictères congénitaux à résistance globulaire diminuée, mais qu'ils se rencontrent également dans de nombreuses conditions d'hyperhémolyse constitutionnelle ou acquise. PECORELLA en a rapporté un cas récent dans un ictère hémolytique constitutionnel, MURANO dans un cas d'anémie de LEDERER Nous avons dit également les constatations de M. A. PORTIER, Mlle NATTER, MM. GARRE et MASSONNAT concernant les atrophies cérébrales des syndromes hématologiques méditerranéens. Nous retrouvons donc plus que ce qu'écrit QUATTRIN « dans les syndromes hyperhémolytiques même différents, constitutionnels ou acquis, nous pouvons noter une souffrance du nevraxe... qui va d'un état de neuro-psychoasthémie dépressif et mélancolique à de graves lésions anatomiques du neurone central et périphérique » (hérédo-degenerescence spino-cerebelleuses et myeloses funiculaires déjà connues).

Il nous semble nécessaire d'examiner ces sujets plus que dans un sens « psychosomatique » comme le souhaite RIETTI, mais plutôt dans le

sens d'une atteinte hypothalamo-hypophysaire et cérébrale.

La participation du foie dans les ictères hémolytiques est très grande : CHABROL y a longuement insisté ; GILBERT écrivait déjà avec ses élèves : ...« la fragilité globulaire n'est qu'un témoin précieux mais infidèle de l'hyperhémolyse... Tout ictère dépend à son origine d'une intervention hépatique aussi bien dans sa biligénie que dans le mécanisme de sa rétention biliaire... »

Avec CACHERA, CHABROL donne trois arguments témoignant de la défaillance hépatique dans l'ictère hémolytique constitutionnel : les poussées d'ictère cholurique ; la lithiase vésiculaire pigmentaire ; les lésions hépatiques à type de cirrhose morcellante par inflammation angiocholitique chronique (CACHERA). A cette angiocholite s'ajoutent les lésions dues à des virus ictérigènes de rencontre, à des infections et même à des facteurs héréditaires

CHABROL écrit « ... dans les ictères acholuriques simples... l'hyperhémolyse est responsable conjointement au foie... »

Ceci est vraisemblablement valable pour les anémies hémolytiques du type Thalassemie et non pas seulement pour l'ictère de MINKOWSKI-CHAUFFARD. QUATTRIN à la suite des auteurs Italiens et de nombreux autres travaux y insiste dans son livre. Rappelons que nous avons rencontré des cirrhoses (avec confirmation à la ponction biopsique du foie — voir notre observation rapportée plus haut —) dans la thalassemie.

QUATTRIN a montré l'existence dans les syndromes constitutionnels hémolytiques atypiques qu'ils soient intermédiaires ou authentiquement syndromes de R.G.M., d'un dysfonctionnement hépatique à traduction clinique plus ou moins grande. Il est constitué soit par une dyspepsie chronique, soit par des crises pseudo-calculeuses de dystonie et dyskinésie biliaire, soit par une hypertrophie transitoire et douloureuse du foie. En anatomie pathologique, il n'est pas rare de rencontrer une dégénérescence hyaline légère par processus angiocholitique. Ce trouble hépatique a pour corollaire l'existence des ictères hémolytiques, anhémolytiques préhépatiques, et mixtes.

Rappelons en quelques mots le cycle de la bilirurubine : cette bilirubinogénèse est ubiquitaire. C'est une fonctions du système réticulo-endothélial. L'hémoglobine à noyau tétrapyrrolique fermé avec un atome de fer bivalent et une protéine qui est la globine, se transforme d'abord, par ouverture du cycle simplement en choléglobine. Celle-ci devient la biliverdinoglobine, puis la bilirubinoglobine par perte de l'atome de fer et par hydrogénation moindre. Apparaît ensuite la bilirubinalbumine à noyau tétrapyrrolique ouvert dépourvu de fer et dont la protéine est cette fois non plus la globine, mais la sérum-albumine.

Ce schéma détruit le schéma classique du catabolisme hémoglobinique, celle-ci donnant la protoporphyrine puis la bilirubine. Les expériences de DUESBERG en 1934 avait déjà mis en doute ce schéma. POLONOVSKI, FIESSINGER et GAJDOS (1942) montrent que la bilirubine liée à la sérum-albumine donne la réaction d'H. VANDENBERG

directe et le pigment n'est pas extrait par le Chloroforme ; au contraire la bilirubinoglobine donne la réaction indirecte et le chloroforme extrait le pigment.

Mais la valeur absolue de la réaction d'H. VANDENBERG est actuellement mise en doute. Elle a besoin d'être confirmée par l'étude urinaire et fécale de l'excrétion de la bile (CHINI et MALAGUZZI-VALERI). L'équation : hémolyse = réaction indirecte est actuellement battue en brèche. De même, la valeur de la réaction directe est controuvée. Le cycle entéro-hépatique de la bilirubine est lui-même sujet à critiques.

C'est ainsi que l'école italienne de DOMINICI et MARENGO a montré qu'il existe quatre fractions dans la bilirubine. La bilirubinémie directe est composée de deux fractions « prête et retardée » ou diphasique ; de même la réaction indirecte. Mais surtout — et les travaux de LARSEN et WITH en font foi — cette bilirubine indirecte provient en partie d'une hyperproduction de bile liée à l'intensité de l'hémolyse, en partie d'un dyshépatisme : la cellule hépatique ne peut sécréter la bile indirecte en directe, et la laisse passer dans la lymphe par une anormale sécrétion lymphogène. (TAGLIONI, OLIVA, SOTGIU). C'est la fraction pré-hépatique anhémolytique de DOMINICI. OLAF BANG, ROZENDAHL, POLLACK, MEULENGRACHT, TECON, SCHIJVERSHUURDER, OLIVA, PATRASSI et TAGLIONI ont également repris l'existence de cadres ictériques dus à une souffrance exclusivement hépatique et dans laquelle l'hyperbilirubinémie indirecte est liée à cette origine préhépatique anhémolytique.

Si les états purs « cholémiques » anhémolyti-

ques avec hyperbilirubinémie indirecte sont rares, CASSANO et BENEDETTI, PATRASSI et TAGLIONI ont montré la fréquence des ictères mixtes hémolytiques et cholémiques. Dans ces ictères que reprend QUATTRIN il existe d'une part une hyperbilirubinémie indirecte, liée à l'hémolyse et au dysfonctionnement hépatique, d'autre part une hyperbilirubinémie directe liée précisément à cette même lésion hépatique.

Cette association de dyshépatisme, de déficience fonctionnelle hépatique chronique et d'hyperhémolyse, « ce dyshépatisme hémolytique » défendu par CASSANO et BENEDETTI, HOET, et VANDERBROUCKE doit faire rechercher les rapports entre hyperhémolyse et souffrance hépatique. CHINI, PONTONI, OLIVA et MARINELLI lient également la souffrance érythropathique hémolytique et le dysfonctionnement hépatique.

Il ne semble pas possible de donner une même importance à ces deux fractions de la bilirubinémie indirecte ; c'est à dire qu'il ne semble pas possible d'accorder une même valeur au moment pathogénique hyperhémolytique et anhémolytique, aux états hémolytiques et cholémiques de GILBERT et LEREBOULLET. L'hyperhémolyse semble de la première importance à QUATTRIN. La souffrance hépatique se fait par cholangiolite, par voie ascendante plus que par atteinte directe de la cellule hépatique. Parmi ces atteintes, signalons la valeur de l'anoxémie tissulaire.

S'il ne faut pas minimiser ce dyshépatisme, la variabilité de la souffrance hépatique fait douter de son importance prépondérante et on ne peut

conclure à la primitivité de cette lésion dans les ictères hémolytiques.

Avant de conclure ce paragraphe, rappelons que parmi les ictères héréditaires non hémolytiques, certains sont à réaction indirecte pure : dysfonctionnement idiopathique du foie sans lésions hépatiques à la biopsie ; d'autres mêlent réaction directe et réaction indirecte. Ce qui permet de rapprocher ce cadre des ictères hémolytiques mixtes et de chercher les liens entre ces deux formes héréditaires d'ictère, l'une hémolytique « atypique », l'autre non hémolytique. BIANCO, CASSANO et BENEDETTI, MALAGUZZI-VALERI, MAGRASSI et LEONARDI, MURATORE, QUATTRIN montrent en effet l'existence d'une évidente souffrance ictérique érythropathique des syndromes hématologiques méditerranéens sans hyperhémolyse nette.

Un dernier point nous reste à discuter : celui de la macrocytose hyperchrome. GAMMA a décrit la macrocytose des hépatopathies ; WINTROBE sur 132 cas la rencontre dans 77,3 %.

FELLINGER et KLIMA ; HIGGINS et STASNEY lient étroitement le dyshépatisme hémolytique et la macrocytose hyperchrome. SCHUITEN et MALAMOS, TAGLIONI relient plutôt la macrocytose et l'index hémoglobinique. En effet, ils n'ont jamais rencontré une macrocytose hypochrome.

L'on peut se demander l'influence du foie sur les dimensions érythrocytaires. TAGLIONI pense que ce phénomène n'est pas périphérique mais médullaire comme l'est la microcytose (ASTALDI, GALLO et TOLENTINO) mais cette macrocytose est secondaire à l'action du foie sur une moelle

déjà malade. En effet, la macrocytose des hépatiques est réversible ; celle des désordres hématologiques méditerranéens ne l'est pas. CASSANO et BENEDETTI admettent également que le dysfonctionnement hépatique accroit les caractères déjà existants. QUATTRIN s'oppose à l'opinion que PATRASSI et TAGLIONI très prudemment certes, prospectent : l'intense dyshépatisme étant la cause primitive de la macrocytose.

Avec PONDER nous pouvons admettre que, comme pour la sphérocytose, autres sont les modifications morphologiques liées à un défaut intrinsèque de la structure globulaire et autres sont celles dues à des facteurs extrinsèques.

Avec RIETTI nous pouvons reconnaitre encore qu'un organe ne répond que par quelques traits spécifiques, toujours les mêmes, à des incitations fort diverses (Loi de MULLER).

Ainsi, cette compromission hépatique a pour résultat de contribuer à l'ictère, à l'hémolyse ayant peut être une action sur la fragmentation globulaire, au cadre morphologique érythrocytaire. Elle contribue à créer un cadre d'ictère mixte par une souffrance prononcée associée et permanente sans qu'il soit véritablement possible d'admettre encore ce que défendent certains auteurs : la primitivité de la lésion hépatique expliquant le reste de l'affection.

Il est licite de nous demander à la fin de cette longue étude pathogénique, la place de la thalassemie dans le cadre de la pathologie générale.

Il est certain que nous sommes bien en présence d'une maladie hémolytique hérédo-familiale.

Quels que soient les processus qui la conditionnent, c'est une anémie avec hyperhémolyse chronique, dysmorphie sanguine et somatique. Elle s'accompagne souvent de troubles neuro-endocriniens et hépato-vésiculaires.

Nous ne reviendrons pas sur les différentes opinions déjà citées. Mais avec QUATTRIN, notons qu'il faut sans doute parler d'une diathèse hémopathique familiale, expression d'une mésenchymopathie dysgénique polymorphe généralisée.

En effet, si du point de vue didactique la thalassemie s'oppose à l'ictère hémolytique congénital par nombre de ses caractères, dont surtout la résistance globulaire, nous avons vu que dans les ictères hémolytiques constitutionnels atypiques intermédiaires de nombreuses formes de passage existent entre microsphérocytose et microelliptopoïkilocytose.

Dans les ictères hémolytiques constitutionnels, atypiques intermédiaires, d'autres formes de désordres hémopathiques familiaux peuvent mêler leurs signes propres partiellement ou même totalement avec ceux de la microcytémie. En particulier la drépanocytose, l'elliptocytose génotypique le font fréquemment (CASSANO et BENEDETTI, PONTONI, GAMBIGLIANI-ZOCCOLI, CAPPA et FRANZINI, QUATTRIN). Ce sont ces formes intermédiaires plus que les véritables syndromes de R.G.M., Cooley, au Sphérocytose qui sont d'une rencontre extrêmement fréquente en Italie et sur le bassin méditerranéen. Elles constitueraient essentiellement l'ensemble des « désordres hémopathiques » de CHINI, MAGRASSI et LEONARDI.

Par là ces auteurs tentent d'expliquer tous ces syndromes voisins et qui se mêlent par une commune pathogénie à rapporter à une seule dystrophie originelle : celle du tissu histiocytaire dans lequel le comportement érythroplastique ou érythroclastique conditionnerait l'action sphéricitante ou elliptocitante, regroupant toutes ces formes dans le cadre de la diathèse hémolytique de GANNSLEN.

Parmi ces formes également, et contrairement à l'opinion de NAEGELI, QUATTRIN a montré l'existence de syndromes hémogéno-hémolytiques par l'association de la diathèse hyperhémolytique avec la diathèse hémogénique, thrombopathique ou trombopénique.

Signalons encore la possibilité soulignée par SACHS et CROSBY de l'association d'une autre anémie hémolytique que l'on considère de plus en plus comme familiale : l'anémie de Biermer, avec la microcytose. Disons enfin les rapports de cette microcytose avec l'anémie achylique essentielle dans le cadre des dysfonctionnements métaboliques ferriques.

Dans les ictères hémolytiques constitutionnels mixtes il est possible de rencontrer encore l'association de stades cholémiques anhémolytiques, en tous points semblables à ceux de la cholémie familiale de GILBER-LEREBOULLET, avec des stades authentiquement hémolytiques.

Par l'intermédiaire de ce qu'il appelle « syndromes hémolytiques chroniques atypiques inclassables », QUATTRIN voit encore des liens entre microcytose et des maladies aussi diverses et op-

posées que la myélose érythrémique chronique qu'il décrivit avec DI GUGLIEMO.

Entre les trois théories admises pour l'ictère hémolytique constitutionnel, et que l'on retrouve ici, est née la théorie de la mésenchymopathie illustrée par PATRASSI et TAGLIONI. Primitivement défendue par PONTONI elle se situe à égale distance des deux interprétations pathogéniques : splénopathie primitive ou erreur médullaire, myélopathie primitive. Cette thèse éclectique concilie ces deux vues ainsi que la troisième théorie des hémolysines .

De plus en plus enfin, dans la diathèse hémolytique de GANSSLEN, on met l'accent sur la participation hépatique non toujours secondaire dans l'hyperhémolyse constitutionnelle. FISCHER, MOSSE, EPPINGER parlaient déjà de syndrome hépato-splénique. PONTONI, CASSANO et BENEDETTI, PATRASSI et TAGLIONI ont repris cette question. Et après les travaux de MONASTERIO et LATTANZI sur le métabolisme hémoglobinique, on accorde une part de plus en plus grande au foie dans l'activité catabolique et anabolique du métabolisme de l'hémoglobine.

On voit combien le problème posé est délicat : L'étiopathogénie de la thalassemie demeure encore bien imprécise. Quelques points sont cependant admis : le caractère hérédo-familial de la maladie que soulignent encore la coexistence de syndromes héréditaires neuro-hémolytiques et hépatiques constitutionnels.

Un autre élément est certain, c'est celui du type d'anémie hémolytique chronique de la thalassémie.

Nombreux sont ceux qui se posent la question de l'origine du gène héréditaire et de son déterminisme. Mutation ? Blastophorie ? Paludisme ? Race ? Carence ? Les aspects connexes des altérations des différents appareils de l'organisme sont-ils secondaires à la tare sanguine ? Proviennent-ils d'une même et unique lésion les déterminant tous ? Au contraire ont-ils déterminé soit par eux même soit en se joignant à d'autres facteurs extrinsèques l'apparition de la dystrophie globulaire ?

De tout cet ensemble, deux points se détachent avec une netteté toute particulière, sur lesquels les études modernes portent essentiellement promettant de jeter un jour nouveau sur la pathogénie des différentes anémies hémolytiques et plus spécialement des anémies méditerranéennes ou thalassémiques.

La vie brève de l'hématie et la biochimie du globule rouge sont les deux points essentiels de cette nouvelle tendance pathogénique.

Sans vouloir reproduire les schémas de PEROSA ou ceux de FRONTALI, nous pouvons admettre avec ce dernier «... que les porteurs de ces anomalies constitutionnelles présentent... un cycle vital érythrocytaire accéléré, une constitution cyclo-évolutive du globule rouge pertubée... L'on passerait ainsi d'une vie normale tant que la brièveté de vie du globule rouge est compensée par une surproduction érythrocytaire médullaire... à des conditions pathologiques — quand celle-ci ne se fait plus — soumettant l'organisme aux conséquences d'une énorme fatigue érythropoïétique, d'ailleurs en partie extra-médullaire et pourtant

encore insuffisante.. Sur la rapidité et la gravité de l'évolution... influent des facteurs acquis liés à l'âge, à des malades intercurrentes, à des carences ».

Rappelons encore l'importance qu'accordent STORTI, SCHWARZ-TIENE, PEROSA, FRONTALI à toute cette biochimie érythrocytaire, aux troubles métaboliques protéiniques, lipidiques, hémoglobiniques, vitaminiques et métalliques (Fe, Cu, Cb) ; se surajoutant aux troubles morphologiques du stroma globulaire lui-même.

Ainsi conclut FRONTALI « l'anomalie hématologique constitutionnelle qui est la base de l'anémie méditerranéenne dans ses deux formes fondamentales est loin de présenter le caractère statique d'une anomalie morphologique incompréhensible... Cette anomalie prendrait plutôt une signification dynamique grâce à laquelle les différents éléments du problème s'enchaînent entre eux de façon compréhensible ».

VIII. — THERAPEUTIQUE

Ce que nous avons écrit sur la pathogénie et l'étiologie, sur leur complexité et les nombreuses obscurités existant encore laisse prévoir le peu de bénéfice que la thalassémie tire des différentes thérapeutiques.

Essentiellement symptomatiques elles ne sont jusqu'à présent nullement décisives. Comme nous le verrons la valeur de ces moyens est diversement interprétée par les auteurs. Il est impossible d'en arriver à un schéma précis. Tout est question de dosage fonction des malades, de leur âge et des formes cliniques envisagées.

1) Les techniques utilisées sont de deux ordres, médicales et chirurgicales.

Chirurgicales : comme dans les ictères hémolytiques constitutionnels, la splénectomie est essayée, ainsi que les ligatures de l'artère splénique (PONTONI). Signalons, quoique non chirurgicale, mais parce que s'adressant à la rate, les irradiations spléniques (ORTOLANI).

Médicales : les thérapeutiques sont d'abord à visée antianémiques directes : fer total ou réduit en raison de l'hypochromie, accompagné d'acide ascorbique pour faciliter sa tolérance ; cuivre, surtout cobalt largement utilisé en Italie ; extraits hépatiques concentrés, extraits de muqueuses gastriques (facteur intrinsèque de CASTLE) ; transfusions sanguines isogroupes de sang non thalassémique conduites avec précautions nombreuses du fait de la sensibilité de ces malades.

A côté de ces visées directement antianémiques, la vitaminothérapie est utilisée à fortes doses : nous sommes là en présence de deux buts, l'un antianémique : vitamine B12, acide folique ; l'autre pathogénique : vitamines du groupe B (ariboflavinose de QUATTRIN), vitamine C ; acide et amine nicotinique (CHINI).

Les traitements hépatiques cholagogues, cholérétiques et surtout les protecteurs de la cellule : méthionine, inositolcholine sont utilisés depuis quelques temps.

Signalons surtout l'importance du régime alimentaire de ces polycarencés ; de même l'utilisation très favorable des différents antibiotiques pour protéger ces malades fragiles.

Rappelons enfin pour mémoire, les traitements par la quinine (CAMINOPETROS, NITTIS SPILIOPOULOS, ORTOLANI et VALLISNIERI) et par l'hyposulfite (COCCHI).

2) La valeur de ces diverses techniques et leurs indications particulières nous retiendrons quelque temps.

En ce qui concerne les techniques chirurgicales, PONTONI lui-même estime la ligature de l'artère splénique de peu d'intérêt.

FERRERO, FORNARA, SCHIAVINI puis MURATORE ont fait le point de la question.

BRENNEMANN, CUSTER, GREPPI et MICHELI, PENATI, MOMIGLIANO-LEVI, ANGELINI, ORTOLANI et COSTA, RABBONI, DE BIASI, GISMONDI, TANNA, CARPENTER, PONCHER, BATY, BLACFAN, DIAMOND la ju-

gent sans valeur ou la contrindiquent formellement.

COOLEY, PENBERTHY, VELASCO BLANCO, COPELLO et ETCHNGARAY, WOLMAN pensent que la splénectomie « ne fait que débarrasser l'organisme d'un organe lourd, inutile et n'a comme conséquence que l'érythroblastose. » Pour STRANSKY et REGOLA « se trouve une substance responsable de la maturation et de la dénucléation des érythroblastes médullaires... » dans la rate. GATTO pense que par la splénectomie... « on supprime l'action freinatrice de la rate sur le seuil de passage dans la circulation, des éléments immatures de la série rouge ».

D'autres auteurs HIZRTOT, LEE, WHIPPLE, BEEVES, COOB, CRAWFORD et WLLIAMSON, COOLEY modifiant sa première impression, jugent par contre cette splénectomie plus ou moins efficace.

Enfin, une série d'auteurs estime cette action favorable dans certains cas : MAMERTO ACUNA constate cependant l'aggravation ou l'apparition des lésions osseuses radiologiques. SOVENA et AMMANITI soulignent que l'amélioration hémato-chimique lorsqu'elle survient, ne dure pas plus d'un an. Tous les auteurs croient que sans changer la maladie, la splénectomie la modifie. Elle permet en effet le développement général, statural, sexuel ; de même tous s'accordent à reconnaître que du point de vue sanguin l'effet de la splénectomie est le plus souvent nul. Elle ne s'accompagne que d'une pluie d'érythroblastes, d'une augmentation du nombre des hématies en cibles, de modifications légères de la résistance globu-

laire : mais elle demeure sans effet sur la morphologie érythrocytaire ou l'hypochromie, si elle entraîne quelquefois transitoirement une augmentation du nombre des globules rouges. (GATTO, AGRIFOGLIO et MAGRASSI, CATALANO, QUATTRIN, CHINI, MURATORE, DELL AQUILA, SIMONETTA-CUIZZI, COLARIZZI et BIDDAU, PATRASI et TAGLIONI, ARAVANTINOS et DELIJANNIS, GAVAN).

En fait, les divergences tiennent à ce que les auteurs s'adressent à des âges différents et à des formes différentes de thalassemie.

ORTOLANI et COSTA, BATY, PACCHIOLI, VITALONE sont d'accord pour penser que dans la thalassemia major de la première enfance avant 5 ans les bénéfices sont illusoires. L'enfant meurt ou n'est pas amélioré. Après 5 ans les résultats sont favorables. Dans les Cooley de l'adulte, et les syndromes de R.G.M., BARENGHI ne prend pas nettement position : il pense toutefois que la splénectomie peut, peut-être, supprimer la cause de la mésenchymopathie primitive.

FERRERO, FORNARA, SCHIAVINI estiment par contre que dans les ictères hémolytiques à résistance globulaire augmentée il peut y avoir amélioration par la splénectomie, à la différence de la maladie de Cooley de la première enfance.

MURATORE et QUATTRIN croient pouvoir affirmer avec STICKNEY, HECK, ARIN, que dans les ictères hémolytiques constitutionnels atypiques intermédiaires qui constituent les désordres hématologiques les plus fréquemment rencontrés, la splénectomie puisse être non seulement utili-

sable mais efficace. Ils signalent que son indication majeure réside dans ces formes intermédiaires à composante hémolytique prédominante, à R.G. diminuée, s'accompagnant de thrombopathie, de leucocytose persistante, de déglobulisation et d'infantilo-nanisme.

En fait, il demeure une prévention certaine contre cette splénectomie qui n'est guère pratiquée.

Nous ne l'avons faite qu'une fois chez un petit malade de 13 ans, porteur d'un énorme kyste hydatique de la rate (3 litres). Après l'intervention nous n'avons noté qu'une éosinophilie très forte avec accentuation des signes dystrophiques érythrocytaires. Mais nous n'avons pas retrouvé d'érythroblastose, vraisemblablement parce que sa rate était fonctionnellement supprimée par la présence et le développement important de ce kyste dont l'évolution remontait à plus de trois ans. Il avait réduit la rate à une très mince pellicule de parenchyme actif.

En ce qui concerne les thérapeutiques médicales : Le traitement par le fer, longtemps utilisé du fait de l'hypochromie, ne jouit pas d'une grande faveur (VALLISNIERI). Malgré les travaux expérimentaux de HANN et les observations cliniques de SANSONE, GALLEONE, CASSANO et BENEDETTI (cités par PEROSA), qui tous montrent une utilisation certaine du fer avec diminution des cynesthésies, une amélioration de l'état général (comme dans les anémies hypochromes avec forte sidérémie et sidérose) MARMONT et BIANCHI, CHINI, MURATORE, DELL' AQUILA estiment inefficace cette thérapeutique. QUAT-

TRIN — et nous de même — utilise ce fer surtout dans les formes atypiques intermédiaires avec hypochlorhydrie, troubles dyspeptiques concommitants ou koïlonichie. Cette thérapeutique demeure valable dans la thalassemia minor.

L'hépatothérapie pratiquée seule ne donne pas de bénéfice appréciable (RIETTI). Jointe aux transfusions et à la vitaminothérapie, elle donne des améliorations.

En particulier l'association hépatothérapie-facteurs antipernicieux et muqueuse antrale ; hépatothérapie et vitamine B12, acide folique (plus généralement vitamines du groupe B) sont recommandées par QUATTRIN. Leur indication majeure semble résider dans les formes macrocytaires et hyperchromes.

Parmi les vitamines, CHINI, FERRANNINI, MURATORE, TRAMBUSTI, FROLA utilisent avec succès l'acide et l'amide nicotinique. FORNARA, AVERSA, CROSCA — et nous mêmes — n'avons pas enregistré de nette amélioration.

Les transfusions faites avec précautions sont critiquées par FORNARA sauf dans les formes de la première enfance. Pour QUATTRIN et nous-mêmes, avec les auteurs Algériens, il nous semble que cette thérapeutique surtout couplée à l'hépatothérapie se révèle extrêmement efficace. Elle est à réserver aux cas de Cooley, aux cas graves de R.G.M. avec déglobulisation ou anémie marquée. Cependant, elle n'a guère qu'un effet transitoire qui pallie les à-coups et permet de franchir les périodes de pointe de la maladie.

C'est dans ces périodes où la fragilité aux in-

fections est la plus grande que les antibiotiques, la streptomycine surtout sont particulièrement indiqués.

En ce qui concerne les thérapeutiques hépatiques, QUATTRIN pense à juste raison qu'il faut en généraliser l'emploi. Dans les formes à prédominance ictérique et de crises douloureuses hépato-vésiculaires à type de colique hépatique, sans calcul cependant, les cholérétiques et les cholagogues sont très utiles. Dans les cas de compromission hépatique à type de dégénérescence graisseuse de même que dans les ictères pré-hépatiques anhémolytiques, les traitements protecteurs hépatiques sont recommandés du fait de l'importance du foie dans le déterminisme de l'hémolyse.

Le régime alimentaire équilibré, riche en protéines, en vitamines dont ces organismes sont privés nous semble de très grande importance. Soit que les substances apportées interviennent dans le métabolisme de l'hémoglobine ou dans la biochimie globulaire, nous avons souvent vu au bout de deux ou trois mois de séjour à l'hôpital ces malades lentement s'améliorer ; en même temps, il est vrai, nous poursuivions les différentes thérapeutiques associées.

Disons pour terminer que les irradiations de la rate n'ont pour effet qu'une réduction du volume de l'organe (DONDI et GATTO).

Il nous est donc impossible de donner un schéma unique d'utilisation des thérapeutiques proposées : nous en avons indiqué quelques modalités, c'est affaire d'appréciation et de cas cliniques.

3) Les résultats comme la valeur des théra-

peutiques varient avec les formes cliniques et l'âge des malades.

En gros, nous pouvons dire que si l'expression homozygote de la tare, surtout dans la première enfance, ne semble nullement influencée par les Thérapeutiques, les formes de la grande enfance et de l'adulte peuvent bénéficier de façon relative de notre action.

Quant au syndrome de R.G.M., aux formes atypiques intermédiaires, ce sont eux qui répondent le mieux aux moyens dont nous disposons suivant les formes et utilisés conjointement.

IX. — *PRONOSTIC*

Ce que nous venons d'écrire sur la thérapeutique nous semble devoir modifier légèrement le pronostic de la thalassemie.

Le pronostic vital demeure toujours en jeu dans la thalassemia major, surtout dans les formes aigues de ASTALDI, TOLENTINO, SACCHETTI, et dans les formes de la première enfance. Il le serait aussi dans les formes de la grande enfance et de l'adulte. Pour ce dernier, il semble que le pronostic soit moins sombre. Quoi qu'il en soit c'est la mise en évidence par l'enquête familiale de l'homozygotisme qui permettra de fonder un pronostic sûr particulièrement dans les cas de formes ayant débuté très tôt.

Dans la thalassemia minor le pronostic fonctionnel lui, est presque toujours en jeu : seules les formes graves et les surinfections, si faciles chez ces malades (tuberculose surtout), mettent en jeu le pronostic vital.

La thalassemia minima met à l'abri le porteur sain de toute manifestation clinique gênante : mais elle demeure l'élément menaçant la descendance.

X. — *PROPHYLAXIE*

Aussi, devant le danger que constitue cette tare et les possibilités d'expression léthale qu'elle comporte, en cas d'homozygotisme tout au moins, son expression toujours hautement morbide en cas d'hétérozygotisme, ne faut-il pas s'étonner que les auteurs italiens et grecs surtout se soient occupés d'une prophylaxie de la thalassemie.

Que l'on se souvienne des infantilo-nanismes, des hypotrophies pondéro-staturales, génitales, des syndromes neuro-hémolytiques familiaux si fréquents, de la morti-natalité et de la mortalité infantile très élevée comme nous en avons donné des exemples dans nos enquêtes familiales. Ces faits semblent plus évidents encore dans nos pays qu'en Italie.

Rappelons encore que pour certains auteurs la disparition de certaines races est imputable à l'existence d'une semblable condition hérédo-familiale, amenant l'affaiblissement d'un groupe ethnique jusqu'à son extinction (disparition de la race paléo-méditerranéenne de GATTO, disparition des Incas du Mexique et des Mayas ?). Tout ceci s'appuie sur la paléo-pathologie et des faits fistoriques.

NITTIS et SPILIOPOULOS conçoivent de façon absolue ce nouveau problème d'eugénisme. Le considérant comme un fléau social, ils interdisent à tout porteur de la tare sanguine le mariage ou tout au moins les naissances.

SILVESTRONI et BIANCO ont une attitude plus nuancée. L'homozygotisme étant seul dange-

reux, ils estiment que cette seule conjonction entre deux époux est à éviter. Les auteurs italiens mettent la thalassemie au rang de fléau social et alertant les pouvoirs publics ils montrent que dans le Ferrarais, le Cooley tue plus d'enfants que la tuberculose.

Aussi demandent-t-ils des enquêtes systématiques pour le dépistage des microcytémies; la recherche de la tare principalement au cours de l'examen prénuptial ; surtout l'éducation des futurs parents des dangers qu'ils risquent de faire encourir à leur progéniture.

Pratiquement en Afrique du Nord, les enquêtes systématiques sont difficiles comme nous le verrons. Il est également ardu de faire comprendre l'intérêt de tels examens, d'obtenir que la population s'y soumette ; qu'elle obéisse à des règles médico-sociables précises. Les conditions de vie, de mariage souvent entre membres d'un même douar, d'un même groupe familial empêchent la mise en application d'une prophylaxie efficace. Ajoutons en outre que le préjugé racial, politique et religieux qui s'attache à une « tare » demeure une difficulté très grande.

D'une façon générale, l'hygiéniste se heurte ici à un problème moral où le respect de la personne humaine importe au premier chef.

CHAPITRE II

Enquêtes sur la Thalassemie en Afrique du Nord

Ce chapitre comporte deux statistiques d'inégale signification :

La première concerne les résultats d'une année d'expérience à l'Hôpital Civil de Mustapha d'Alger du 1er Janvier 1951 au 1er Janvier 1952. Cette étude a été menée conjointement dans les deux services de Clinique Médicale et Médicale Infantile de MM. les Professeurs AUBRY et SARROUY. Certaines de ces observations dont nous nous sommes servi sont colligées dans le mémoire des « Annales de Médecine ».

La deuxième statistique est faite des enquêtes menées durant les six mois de Juin à Novembre 1951, hors de l'Hôpital Civil de Mustapha, dans des conditions assez variables d'ailleurs. Nous rapportons avec MM. PORTIER et MASSONNAT ces résultats dans un article paru dans l'Algérie Médicale de Janvier 1952.

Nous sommes heureux, en tête de ce chapitre d'adresser nos remerciements bien sincères à ceux qui ont contribué à notre travail. Il nous est impossible de tous les citer : leur liste serait trop longue. De partout et par chacun, nous ont été prodigués aide et conseils précieux. Ce travail est le résultat de l'effort d'une équipe : je voudrais que chacun trouve ici l'expression de ma gratitude et sache que cette thèse est aussi la leur.

I. — *STATISTIQUES HOSPITALIERES*

1) Les conditions de travail sont ici les meilleurs possibles; nous avons eu à notre disposition les malades des Cliniques de nos Maîtres, MM. les Professeurs SARROUY et AUBRY. Tous nos examens hématologiques du service d'enfants sont dus à l'obligeance de notre ami M. le Docteur CABANNES, Chef de Laboratoire de la Clinique Médicale Infantile. Ceux du service d'adultes sont le résultat du travail de Monsieur le Docteur PORTIER.

2) Les difficultés n'ont cependant pas manqué : mouvement importants de malades ne nous permettant pas de concentrer toute notre attention sur notre recherche ; hospitalisation souvent écourtée par les familles de nos petits malades dont l'état général subissait soit une amélioration transitoire, soit une aggravation même légère ; crainte du séjour en milieu hospitalier ; préjugés nous empêchant souvent d'hospitaliser des enfants suspects de thalassemie vus au cours de examens de notre Consultation de Médecine Infantile à la Consultation Crespin ; difficultés matérielles et techniques d'études plus poussées ; difficultés enfin des enquêtes familiales rejoignant celles que nous avons rencontrées au cours de nos recherches hors de l'Hôpital.

3) Les résultats peuvent être donnés comme suit :

Clinique Médicale Infantile :

Du 1er Janvier 1951 au 1er Janvier 1952, nous

avons hospitalisé 1.136 enfants indigènes, 26 étaient porteurs de thalassemia minor. Nous avons donc un pourcentage global sur le nombre des hospitalisés de 2,2 % se répartissant ainsi :

— Nourrissons de 0 à 1 an : Salle Marfan

Total 510
Thalassemie 12
Pourcentage 2,34 %

— Petite enfance de 1 à 3 ans : Salle Comby

Total 207
Thalassemie 7
Pourcentage 3,37 %

— Moyenne et grande enfance :

Garçons de 6 à 15 ans : Salle Parrot

Total 138
Thalassemie 3
Pourcentage 2,17 %

Garçons de 3 à 6 ans
Filles de 3 à 15 ans : Salle Hutinel

Total 281
Thalassemie 4
Pourcentage 1,42 %

Clinique Médicale :

Du 1er Janvier 1951 au 1er Janvier 1952, 560 indigènes adultes ont été hospitalisés ; 26 sont thalassémiques porteurs de thalassemia minor ; soit

un pourcentage global de 4,6 %. Les résultats se répartissent en deux groupes :

— Hommes : Salle Trousseau :

Total	290
Thalassemie	12
Pourcentage	4,1 %

— Femmes : Salle Andral :

Total	270
Thalassemie	14
Pourcentage	5,1 %

Les résultats sont vraisemblablement faussés : nous n'avons eu à l'hôpital que des thalassémiques malades soit d'infections intercurrentes, soit de leur anémie constitutionnelle même.

Ces résultats ne sont donc que l'expression morbide de la thalassemie. Nous nous gardons bien d'en tirer d'autres conclusions que celle de la fréquence de la tare globulaire, à confirmer par de vastes enquêtes systématiques.

II. — *CONSTATATIONS D'ENQUETES*

1) Les conditions de travail sont ici très variables : consultations de Dispensaires, de Médecin de bled ou de cabinet ; hospitalisés dans les infirmeries-dispensaires de bled ou les hôpitaux de l'intérieur ; enfin habitants de douars éloignés. Nous n'avons fait aucun triage préalable, nous bornant à examiner ces consultants au hasard de leur arrivée.

Nous retenons parmi nos examinés pour des lames de sang les anémiques, les spléno-anémiques ou ceux qui présentent des déformations cranio-faciales : faciès orientaloïde, crâne natiforme et des retards de développement. Nous avons quelquefois examiné les membres d'une même famille.

Toutes les lectures de nos lames ont été exécutées par M. le Docteur PORTIER au cours de longues heures de travail. Nous ne retenons comme positifs que les cas de désordre hématologique méditerranéen certain, hautement caractéristique, éliminant toute lame un tant soit peu douteuse, préférant ainsi une erreur par défaut. Nous n'avons cependant pas pratiqué d'enquête sanguine plus poussée que le simple étalement. Il nous semble en effet que ce désordre morphologique érythrocytaire est suffisant pour affirmer le diagnostic de thalassemie dans la plupart des cas.

Nos enquêtes proviennent de différents points:

— Département d'Alger : Alger-Ville : dispensaires du Boulevard de Verdun, de la rue Salluste (dispensaire Saint Vincent de Paul), dispensaire Ardaillon,

Kabylie : Boghni et environs.

— Département de Constantine : Constantine-Ville : Hôpital Civil, et dispensaire Saint Jean.

Souk-Ahras : dispensaire Louise Deyron, Consultations privées.

— Département d'Oran : Inkermann : consultations de malades privés et indigents.

— Tunisie : Tunis, Sousse, Sfax, Kairouan, Monastir, aussi bien dans les Hôpitaux de Tunisie que dans leurs consultations externes.

2) Les difficultés sont très nombreuses et de deux ordres différents.

Matérielles en premier lieu. Pour l'examen des malades, leur recherche, les prélèvements, nous avons toujours été seul. De même notre ami, M. le Docteur MASSONNAT, à l'obligeance duquel nous devons de pouvoir faire figurer dans notre travail les enquêtes de Souk-Ahras et d'Inkermann, s'est heurté aux mêmes obstacles : impossibilité d'avoir une équipe coordonnée et entrainée pour un examen systématique ou simplement pour l'examen de la population d'un douar, d'accès souvent difficile. Signalons qu'il nous est arrivé à plusieurs reprises devant l'absence de tout local où examiner nos sujets, de devoir le faire sur la place du douar, au pied d'un arbre, sur un rocher. Les conditions, fort pittoresques certes, de cet examen au milieu d'une cohue rassemblée à la hâte par un garde-champêtre sont bien loin de celles d'un travail scientifique.

Disons encore que le nombre très important de consultants dans les dispensaires passant de

30 à 60 par matinée nous oblige dans un laps de temps très court à un travail parfois superficiel, augmentant encore vraisemblablement l'erreur par défaut de nos statistiques. Nous voulons enfin dire combien l'aimable bienveillance de notre Maître, M. le Professeur SARROUY, nous a permis d'aplanir la difficulté de mener de front des enquêtes hors de l'hôpital et notre service d'Interne dans sa Clinique.

En second lieu, et bien plus importante encore, sont les difficultés nées du mode de vie et des préjugés de nos indigènes musulmans. Leur réticence devant les examens entrepris est grande. Il est déjà difficile de parvenir à la réunir : il devient presque impossible d'examiner une famille entière ; de même nous ne parvenons pas, ou très peu et avec l'aide d'assistantes sociales, à pénétrer dans les maisons, à examiner les femmes. Leur refus ou celui de leur entourage, marital surtout, est fréquent. Ce mode de vie patriarcal nous a gêné : mais encore plus la polygamie qui empêche de retrouver à tous coups les ascendants des malades. L'habitude est également fréquente des répudiations ; du départ du mari dans des usines en France comme travailleur. Signalons surtout l'hétéro-paternité extra-conjugale que SILVESTRONI et BIANCO, VALLISNIERI ont retrouvée et qui chez nous a une certaine importance. Enfin, il n'est guère facile d'expliquer l'intérêt de ces enquêtes dans nos milieux ; et lorsque celà peut être réalisé, le préjugé racial devant l'existence d'une « tare » nous gêne considérablement. Ce préjugé est encore accentué par le particularisme religieux et politique.

Nous souhaiterions de pouvoir réaliser des

enquêtes du modèle de celles que les Italiens ont entreprises, avec le concours des Pouvoirs Publics ou d'organismes entraînés à ce travail. Sans doute les difficultés ne seront pas toutes résolues ; du moins, si l'on en juge par les campagnes de vaccinations B.C.G., variole, ou celles des luttes antipaludiques, serait-il possible d'en arriver à une approximation plus exacte de la répartition des pourcentages de thalassemie. Il serait alors possible d'établir une carte de l'affection et de tirer des conclusions sur les rapports de celle-ci avec la pathologie générale.

3) Voici maintenant nos résultats :

Nous avons examiné plus de 1800 sujets comprenant des adultes et des enfants. Nous avons retenu, suivant les critères que nous avons dit, 304 malades dont nous avons examiné les frottis sanguins ; 134 sont positifs, soit un pourcentage global de 44 %. Les enfants sont au nombre de 170 avec 99 thalassemie, soit 58 %, nous avons 134 adultes dont 35 thalassemiques, soit 26 %.

Dans ce lot de sujets 1166 ont été exactement comptés. Sur ce total 215 splénomégalies ou splénо-anémies ont été retenues, soit 18,4 % des sujets examinés. Sur ces 215 splénomégalies, 77 étaient thalassémiques, soit 35,7 % des sujets retenus et 6,6 % de tous les sujets examinés.

La répartition des cas est la suivante :

— Département d'Alger :

Dans les 3 dispensaires de la région algéroise nous avons examiné 165 enfants de 0 à 5 ans, nous avons retenu 14 sujets ; sur ces 14 enfants, 5 étaient thalassémiques, soit 35 % des sujets re-

tenus et 2,9 % du chiffre global des malades examinés.

En Kabylie, dans la région de Boghni, nous avons visité 5 douars (Tazrout, Beni-Mendès, Aït Ali Aïssa, Bouakala, Tadjiat). D'autre part, les hospitalisés de l'infirmerie-dispensaire du village et les consultants gratuits figurent dans notre statistique. 240 sujets dont 231 enfants ont été vus, 29 retenus. Parmi eux 13 thalassémiques caractérisés, soit 48 % des sujets retenus et 5,5 % des sujets examinés.

— Département d'Oran :

Une enquête a été effectuée à Inkermann et les communes limitrophes de la plaine du Chéliff (St Aimé, Ouarizane), de la chaine du Dahra (Renault, Rabelais), des derniers contreforts de l'Ouarsenis, (Ammi-Moussa). Parmi les centaines de sujets examinés, 52 ont été retenus dont 40 enfants, et 12 adultes.

Parmi les enfants, 30 étaient thalassémiques, soit 75 % des sujets retenus. Chez les adultes 5 étaient positifs, soit 41 %. Au total, 35 thalassemies sur 52 sujets retenus, soit 67 %. Nous ne pouvons malheureusement donner un pourcentage global sur les sujets examinés, ceux-ci n'ayant pas été comptés.

— Département de Constantine :

A Constantine-Ville, nous avons vu 247 hospitalisés et à la consultation du dispensaire St. Jean, 57 enfants. Sur ces 304 sujets, 60 malades ont été retenus, 29 étaient positifs, soit 48 %. Le pourcentage sur le chiffre global des malades examinés est de 9,2 %.

A Souk-Ahras, a été examiné un nombre important d'enfants, de la ville pour la plupart, dont nous ne sommes pas en mesure de donner le chiffre exact. 60 sujets dont 48 enfants et 12 adultes ont été retenus. 31 de ces 60 sujets formaient 8 familles. Pour ne pas fausser la statistique nous ne comptons qu'un seul cas pour chaque famille (dans les 8 cas, l'enquête familiale a toujours été positive). Nous arrivons au chiffre de 22 thalassemies sur 37 sujets, soit 59 %.

— Tunisie :

Dans les hôpitaux de Tunis, Sousse, Sfax, Monastir et Kairouan, nous avons examiné 337 sujets dont 283 adultes et 54 enfants ; 120 sujets dont 80 adultes et 40 enfants l'ont été dans les consultations. Sur ces 457 sujets, 112 malades ont été retenus ; parmi eux 30 thalassemies authentifiées soit 26,7 % des spléno-anémiques et 6,5 % des sujets examinés.

Ces résultats sont consignés dans notre tableau récapitulatif.

REGIONS	Sujets examinés	Sujets retenus	Thal.	% sur examinés	% sur retenus	ENFANTS			ADULTES		
						Retenus	Positifs	%	Retenus	Positifs	%
ALGER	165	14	5	2,9	35	14	5	35	—	—	—
KABYLIE	240	29	13	5,5	48	20	9	45	9	4	44
INKERMANN	—	52	35	—	67	40	30	75	12	5	41
CONSTANTINE	304	60	29	9,2	48	32	18	56	28	11	38
SOUK-AHRAS	—	37	22	—	59	33	20	60	4	2	50
TUNISIE	457	112	30	6,5	26,7	31	17	54	81	13	14,8
TOTAUX ET MOYENNES ...	1.166	304	134	6,6	44	170	99	58	134	35	26

Les résultats que nous venons de rapporter appellent quelques commentaires.

Nous insistons tout d'abord sur le pourcentage apparemment très élevé de ces thalassemies par rapport au nombre total des splénomégalies et anémies retenues.

En réalité, il faut tenir compte du fait que beaucoup de splénomégaliques que nous avons retenus sont des sujets malades, parfois des hospitalisés. Beaucoup de splénomégalies en bonne santé apparente échappent ainsi à notre enquête ; il faudrait donc, comme nous le souhaitions plus haut, pouvoir étudier tous les enfants et adultes d'une même région. Dans ces conditions la proportion des thalassémiques serait probablement moins élevée.

Les chiffres sont approximatifs ; mais ils peuvent aussi bien être au dessous de la réalité : car nous avons éliminé tous les cas douteux pour ne garder que les cas qui paraissaient typiques du point de vue sanguin. L'enquête familiale clinique et hématologique, chaque fois que nous avons pu l'effectuer s'est toujours montrée positive dans les cas où nous avions diagnostiqué une thalassemie certaine.

Mais il faut cependant reconnaitre que notre méthode d'enquête n'assure vraissemblablement pas un diagnostic certain et indiscutable des cas dépistés. Il serait évidemment souhaitable, pour obtenir une statistique rigoureusement exacte, de recourir à des explorations hématologiques plus complètes. De tels examens sont malheureusement impossibles dans les conditions de travail où nous

sommes placés. On peut cependant affirmer que notre façon de procéder ne doit entrainer qu'un minimum d'erreurs largement compensé par le nombre des cas douteux que nous avons régulièrement éliminé de nos statistiques et où il se trouve certainement un pourcentage non négligeable de thalassemies. Quoiqu'il en soit, compte tenu de ces réserves, nous pensons que les 304 splénomégalique splénoanémiques et anémiques que nous avons examinés, assurent une certaine valeur à notre statistique présente. Ces cas proviennent de régions diverses et de conditions de travail très variables : ce qui réduit les causes générales d'erreur.

Nous pensons être bien près de la réalité en admettant que dans nos conditions d'enquête, 44 % des splénomégalies et anémies algériennes sont dues à la thalassémie.

La lecture de nos résultats montre d'autre part d'importantes variations, selon les régions, des thalassémies par rapport au chiffre total des sujets examinés (2,9 % et 9,2 %). La répartition géographique de la maladie est donc très inégale : des études ultérieures conduites systématiquement doivent permettre l'établissement d'une carte de la thalassémie, telle qu'elle a pu être dressée en Italie.

Nous devons également souligner que toutes ces enquêtes ont été effectuées pendant la période estivo-automnale de l'année 1951, année où le paludisme a été particulièrement rare, et dans des régions d'endémie palustre très variable. Le pourcentage de Constantine semble correspondre à la région la plus fortement impaludée. Par contre, les régions de Tunisie où nous avons conduit

nos enquêtes, en général fortement impaludées, ne permettent pas de retrouver un pourcentage aussi fort.

Disons que nous n'avons pas constaté la présence de l'hématozoaire dans nos examens sauf deux fois (lames provenant d'Inkermann). Nous les négligeons.

Signalons enfin que nous avons dépisté à Souk-Ahras un cas d'anémie microdrépanocytaire, avec étude familiale complète.

Nous donnerons plus avant les conclusions générales de ces 6 mois d'enquête et de cette année d'expérience hospitalière. Dès à présent, nos résultats confirment amplement la présence de la thalassémie chez l'indigène musulman algérien et l'importance de ce foyer thalassémique, d'identification récente, sur le rivage occidental de la Méditerranée.

CONCLUSIONS

Au terme de cette étude de la thalassémie, motivée par la fréquence de cette affection chez l'indigène musulman Nord-Africain, nous résumerons brièvement les principales connaissances acquises sur ce sujet en formulant les conclusions suivantes.

A. — CONCLUSIONS D'ENSEMBLE SUR LA THALASSEMIE

1°) La thalassémie (thalassemia des auteurs américains ; syndromes hématologiques méditerranéens ou anémies méditerranéennes des auteurs Italiens) est une *vaste diathèse hérédo-familiale*, dont les déterminations multiples et variables sont essentiellement *sanguines* (anomalies globulaires, hyperhémolyse).

Mais les manifestations de la tare génétique porte souvent aussi *sur d'autres appareils* (squelette, foie, système nerveux, cœur etc...) et entrainent fréquemment des *troubles du développement somatiques et psychiques* qui peuvent être considérables (infantilo-nanisme).

La maladie de Cooley, forme la plus connue, la plus complète et la plus grave de cette diathèse, ne représente cependant *qu'un cas assez exceptionnel* (thalassemia major).

Les formes de beaucoup *les plus fréquentes* de la maladie (environ 95 fois plus que l'anémie de Cooley selon les statistiques de VALENTINE et NEEL) sont les *formes mineures* dans lesquelles on peut retrouver atténuées ou dégradées et sous forme de syndromes très variés, les diverses manifestations de la maladie de Cooley. Les formes mineures de la thalassémie comprennent ainsi toute une *gamme d'intermédiaires* (thalassemia minor) entre la forme majeure, la plus achevée, et la tare sanguine isolée et cliniquement inapparente (thalassemia minima ; « porteurs sains » de la tare globulaire).

2°) *Si le diagnostic de la maladie de Cooley est relativement simple,* il n'en est pas de même pour la *thalassemia minor,* à symptomatologie très polymorphe, cliniquement difficile à identifier et *facilement confondue* avec de nombreuses affections : notamment chez l'enfant avec le rachitisme, l'hérédo-syphilis, les infantilismes divers (endocriniens, spléniques, dyscrasiques) ; chez l'enfant et l'adolescent comme chez l'adulte, ces syndromes hématologiques méditerranéens sont l'objet de très nombreuses erreurs et imputés habituellement au paludisme, au kala-azar, ou considérés comme des anémies acquises, des affections hépatiques (hépatite ictérigène, splénomégalie cirrhogène, maladie de Hanot).

3°) *L'évolution* est extrêmement variable. Elle

est pourtant toujours grave dans l'anémie de Cooley : les jeunes enfants qui en sont atteints meurent presque tous dans les premières années de la vie ; ceux qui parviennent à l'âge adulte sont peu nombreux et présentent toujours des troubles considérables du développement (infantilonanisme).

L'évolution des diverses formes de la thalassemia minor est moins grave : elle entraine cependant une forte mortalité infantile, due à l'anémie et la diminution de résistance aux infections (tuberculose, gastro-entérite, pneumopathies aigües). Parmi les nombreux enfants qui survivent, beaucoup sont chétifs et retardés dans leur développement somatique et psychique. La plupart sont sujets à des aggravations anémiques ou à des troubles hépatiques, avec ou sans ictère. Bien que beaucoup d'entre eux puissent devenir des adultes au développement normal ou subnormal, ces malades restent en général très diminués et fragiles.

Ils représentent pour la société une lourde charge, un véritable fléau social dans les pays où la tare génétique est largement répandue.

Dans l'évolution de ces syndromes interviennent sûrement des facteurs importants de révélation ou d'aggravation : les carences alimentaires.

4°) Parmi *les facteurs étiologiques,* on doit retenir surtout le caractère très particulier de la *répartion géographique :* il s'agit d'une maladie essentiellement méditerranéenne, surtout fréquente en Italie — où elle atteint de 2 à 10 % de la population selon les régions — à Chypre (20 %) et en Grèce,

Mais des cas sporadiques ont pu être également observés chez des peuples très divers et très éloignés du bassin méditerranéen (Scandinaves, Chinois, Nègres américains etc...).

Les origines mêmes de la maladie ont donné lieu à de nombreuses discussions. Deux thèses sont actuellement en présence : celles de l'origine raciale et celle de l'origine paludéenne, le paludisme étant considéré par certains comme un facteur possible de mutation génétique.

La transmission de la maladie, bien précisée depuis une dizaine d'années, se fait selon les lois de MENDEL, comme un caractère semi-dominant.

L'anémie de Cooley résulte de l'homozygotisme et les formes mineures de l'hétérozygotisme quant à la tare génétique .

5°) La thalassemie pose de multiples *problèmes pathogéniques,* de grand intérêt dont une partie importante a été éclaircie par les nombreux et remarquables travaux faits à l'étranger, particulièrement en Italie et aux Etats-Unis.

Il s'agit d'une dystrophie complexe, qui porte le plus souvent sur plusieurs appareils, mais dans laquelle la tare sanguine — isolée dans les formes de thalassemia minima — apparait comme prédominante.

Les altérations des hématies sont certainement « primitives » et sont dues à une *véritable malformation des globules rouges,* caractérisées à la fois par des anomalies morphologiques considérables (« désordre hématologique méditerranéen »), par une résistance globulaire généralement augmen-

tée aux solutions salées hypotoniques et par de *profondes modifications de texture biochimique* (hémoglobine anormale, de type fœtal et altérations des complexes lipo-protéiques de l'hématies).

Cette érythroformation défectueuse, bien mise en évidence par les études sur l'évolution érythroblastique dans la moelle osseuse, aboutit à la production d'hématies dont la vie est brève et destinée — au moins pour beaucoup d'entre elles — à subir une fragmentation précoce dans le torrent circulatoire (COOLEY, MARMONT et BIANCHI).

L'hyperhémolyse est principalement la conséquence de la tare globulaire, bien qu'il persiste des doutes sur l'importance à accorder aux rôles respectifs de l'hémolyse intravasculaire — dans laquelle les facteurs plasmatiques ne paraissent pas intervenir — et du système réticulo-endothélial.

Ce dernier participe activement à la destruction globulaire, aussi bien en phagocytant des hématies non fragmentées qu'en résorbant et en métabolisant les produits de l'hémolyse.

Mais il semble qu'il y ait hyposplénisme plutôt qu'hypersplénisme.

Il est plus difficile de relier entre elles les diverses manifestations de la thalassemie.

Certains pensent que les altérations du squelette sont consécutives à l'hyperactivité de la moelle osseuse ;

D'autres envisagent la maladie comme une

tare globale du mésenchyme embryonnaire, comme une « mésenchymopathie ».

Les troubles de la croissance en seraient la conséquence. Mais il semble bien difficile de ne pas y voir l'intervention de troubles endocriniens. D'ailleurs les atteintes de la thalassémie ne se limitent pas au seul tissu mésenchymateux, et l'atteinte hépatique fréquente, l'existence non exceptionnelle de troubles nerveux ou psychiques démontre que les effets de la tare génétique débordent le cadre d'une « mésenchymopathie » hypothétique.

Chacune des diverses manifestations viscérales de la maladie pose des problèmes complexes qui rejoignent ceux de la pathologie générale, d'autant plus que la thalassémie ne constitue pas à vrai dire un fait isolé.

Cette vaste diathèse méditerranéenne s'inscrit parmi d'autres maladies hémolytiques hérédofamiliales (ictère hémolytique congénital de Minkowski-Chauffard, anémie à hématies falciformes, elliptocytose génotypique).

Entre ces maladies génétiques apparemment distinctes il existe bien des points de contact et des traits d'union, sinon des liens de parenté. Les discussions nosologiques ne sont pas closes sur ce sujet, et l'on peut trouver encore un certain intérêt à l'étude des rapports possibles entre ces maladies d'une part, la maladie de Biermer et l'anémie hypochrome achylique d'autre part, maladies dans lesquelles le facteur constitutionnel semble bien jouer un rôle.

L'importance des manifestations hépatiques,

avec ou sans ictère, pose ici comme dans l'ictère hémolytique classique de Minkowski-Chauffard, des problèmes particulièrement intéressants.

Les ictères de la thalassémie ne sont pas toujours d'origine hémolytique et peuvent être aussi bien des ictères mixtes hépato-hémolytiques ou des ictères du type « hépatique ».

La relative fréquence de tels ictères a fait envisager des rapports possibles entre la thalassémie et la cholémie familiale de Gilbert.

De même, le rôle exact de la participation hépatique dans le processus général de la maladie est un problème important mais non résolu.

6°) *Le traitement* reste jusqu'ici assez décevant.

Contre ces anémies « rebelles », nos médications modernes (extraits hépatiques, vitamine B12 acide folique, fer, méthionine, etc...) sont d'une efficacité douteuse ou pour le moins très irrégulière.

Seules les transfusions sanguines — pratiquées avec un maximum de précautions chez ces malades fragiles — sont susceptibles, le plus souvent, d'écarter le danger des poussées d'anémie grave.

Mais nous n'avons aucun moyen d'agir sur la dystrophie sanguine et générale de la tare génétique.

La splénectomie, souvent tentée en désespoir de cause, n'a jamais donné que des améliorations passagères et très inconstantes. Ces résultats, mauvais dans l'ensemble, ne peuvent être comparés à ceux qu'on observe dans l'ictère hémolytique congénital, de Minkowski-Chauffard.

B. — *IMPORTANCE DE LA THALASSEMIE EN PATHOLOGIE NORD-AFRICAINE*

L'identification récente d'un important foyer de thalassemia en milieu indigène musulman d'Afrique du Nord présente un intérêt considérable

Elle peut apporter des éléments nouveaux d'appréciation aussi bien dans le cadre de la pathologie générale de la maladie que dans le cadre de la pathologie locale.

1° *La fréquence* de la thalassemie est à peu près comparable à celle qu'on lui reconnaît dans d'autres pays méditerranéens (Italie, Grèce).

Cette fréquence est vraisemblablement assez variable selon les régions. Les recherches ultérieures sont nécessaires pour établir une « carte de la thalassemie » en Afrique du Nord, comme cela a pu être fait avec profit — et avec le concours des Pouvoirs Publics — en Italie.

Nous tenons à signaler à nouveau les difficultés de ces enquêtes qui donnent un aspect particulier à l'étude de la question en Afrique du Nord, la différenciant des aspects que revêt son étude en Europe.

2° Il est actuellement certain que les populations indigènes musulmanes de ce pays paient un lourd tribut à cette diathèse hérédo-familiale.

Cette constatation apporte au problème des splénomégalies dites « algériennes » des éclaircissements d'une importance capitale.

Il est probable que la plupart des splénomé-

galies qui ne sont pas dues au paludisme sont en Afrique du Nord le fait de la thalassemie.

Nos enquêtes nous permettent de penser que celle-ci est à l'origine de plus de la moitié des splénomégalies et spléno-anémies de l'enfant indigène musulman et du tiers de ces syndromes chez l'adulte.

3° Cette constatation permettra aussi de mieux comprendre certains faits de cette curieuse pathologie locale.

En effet, ces *dystrophies hérédo-familiales* entraînent par suite des conditions de vie particulières à nos indigènes musulmans (carences et déséquilibres alimentaires) *une mortalité infantile considérable.*

Ces malades paient une lourde contribution à la tuberculose et aux maladies infectieuses : *de là l'importance médico-sociale de premier plan de cette affection dans nos pays.*

Les enfants qui survivent présentent d'importants retards de développement auxquels s'associe parfois le rachitisme.

Nous voyons donc que chez l'enfant indigène la thalassemie apporte des éclaircissements supplémentaires sur la mortalité infantile, la tuberculose et le rachitisme qui est chez lui si particulier.

Parvenus à l'âge adulte, ces sujets sont le plus souvent chétifs, sensibles aux infections (tuberculose surtout), débiles, diminués intellectuellement.

Nous avons vu *l'importance de ces faits* dans

le cadre des *syndromes neuro-hémolytiques de SARROUY et PORTIER.*

Ce sont aussi très souvent des *infantiles* que l'on rangeait autrefois dans le cadre des infantilismes spléniques à côté des infantilismes palustres.

Sur ces bases nouvelles il serait intéressant de reprendre la question des infantilismes en milieu indigène dont la fréquence et les caractères particuliers ont été maintes fois soulignés par les travaux des auteurs algériens (AUBRY, DUMOLARD, SARROUY, BOULARD...).

Ces différents problèmes nécessitent des recherches approfondies ultérieures.

4° Nous nous permettons d'insister à nouveau sur la nécessité d'avoir présent à l'esprit ce diagnostic dont l'importance dans notre pathologie locale est évidente.

Il doit être une règle (comme dans tous les pays où sévit la thalassemie) de soupçonner cette tare génétique en présence de toute splénomégalie ou hépato-splénomégalie avec ou sans ictère, de tout syndrome anémique ou spléno-anémique, de tout retard de développement ou infantilisme, lorsque ces syndromes ne font pas la preuve d'une étiologie précise.

Il faut alors rechercher les preuves de la dystrophie méditerranéenne.

Les examens cliniques et radiologiques ne donnent en général que des arguments de présomption.

Les examens hématologiques apportent le plus

souvent des éléments de grande probabilité : l'analyse minutieuse des anomalies des globules rouges (« désordre hématologique méditerranéen ») sur des étalements correctement faits permettent un diagnostic de quasi certitude dans la plupart des cas.

Mais une certitude absolue ne peut être obtenue, particulièrement dans les cas douteux ou difficile — qui sont loin d'être exceptionnels — que par *l'enquête familiale*, clinique et hématologique (dépistage de nombreuses formes latentes et inapparentes : thalassemia minima).

⁂

En terminant, nous pouvons penser que la mise en évidence de ce foyer thalassémique, ignoré jusqu'à ces dernières années, sera suivie dans l'avenir d'intéressantes recherches Nord-africaines, susceptibles d'apporter une sérieuse contribution aux études sur l'origine et sur la pathologie générale de la Thalassemie.

BIBLIOGRAPHIE

Nous ne pouvons donner toutes les références des travaux américains et italiens parus sur la question. Nous nous bornerons à citer les ouvrages qui nous ont particulièrement servi dans notre travail. Ils comportent tous une bibliographie détaillée à laquelle on pourra se reporter utilement.

ASTALDI (G.), TOLENTINO (P.), SACCHETTI (C.) : « La Thalassemia » Morbo di Cooley e forme affini — Tipografia del libro. Ed. Pavia 1951.

AUBRY (G.), PORTIER (A.) : « Anémie à hématies falcit formes chez un indigène algérien ». Le sang 7, 1950 (678-680).

AUBRY (G.), PORTIER (A.), BOULARD (C.), MESSERSCHMITT (J.), MASSONNAT (J.) : Un cas de maladie de Cooley chez une indigène algérienne. Algérie Séance de la Soc. Méd. Hop. Alger du 22-12-1949 in. Médicale 1, 1950 (21-24).

BENHAMOU (Ed.) : Article « Anémie » Traité de Médecine Tome XII, Page 149. Masson Ed. Paris 1949.

BIANCO (I.) : L'hémolyse dans l'étiologie et la pathogénie de l'anémie microcytique constitutionnelle et dans la maladie de Cooley. Il Policlinico, 56 : 3, 1949 (95-106).

BLACKFAN (K.D.), DIAMOND (L.K.) : Atlas of the « blood in children ». The common wealth fund 1944.

BOULARD (C.), MESSERSCHMITT (J.), PORTIER (A.), MASSONNAT (J.) : Un cas de maladie de Cooley chez une indigène algérienne Revue d'Hématologie 6 : 3, 1951 (385-394).

CAFFEY : The skeletal changes in the chronic hemolytic anemia. Amer. J. of Roentg. and radiumth. 37; 1937 (293).

CAFFEY : Pediatric X ray diagnosis « The year book » 1945, Pp. 66 et 233.

CAFFEY : Quelques découvertes sur le squelette des adolescents et des adultes dans l'anémie de Cooley. Amer. J; of Roentg. and radiumth. 64 : 4, Avril 1951 (547-560).

CATTAN (R.), CORCOS (A.), COHEN (H.) : Anémie érythroblastique méditerranéenne. Bul. et Mém. Soc. Méd. Hop. Paris, 12 : 8, 1946 (172-176).

CAMINOPETROS : Recherches sur l'anémie érythroblastique infantile des peuples de la Méditerranée orientale. Annales de médecine 43 : 27, 1938 (104).

CASSANO (C.), BENEDETTI (G.) : Il midollo osseo nella iperemolisi costituzionale. Riv. di Clin. Med. 41 : 3-4, 30 Avril 1940.

CATTAN (R.), CORCOS (A.), COHEN (H.) : Anémie érythroblastique méditerranéenne. Bul. et Mém. Soc. Med. Hop. Paris 12 : 8, 1946, (172-76).

CAZAL : Essai sur la pathogénie des anémies méditerranéennes. Le Sang, 22 : 8, 1951, (619-634).

CHABROL : La part du foie dans les ictères d'origine hémolytique Sem. Hôp. Paris, n° 83, 10-11- 1949 (3462-3468).

CHEBATH : La maladie de Cooley. Thèse Alger 1941 n° 4, n° 70010.

CHINI, PATERNO, NICOTRA : Primi risultati di indagini radiologici sullo schelettro di paludeani chroniche. Bol. Soc. Méd. Chir. di Catagna. Vol. 45 : 9, (536-541).

CHINI : La sindrone di Cooley « anemia mediterranea » nel adulto. Rassegna clinico scientifica n° 7, 10-11-1939.

CHINI : Criteri di classificazioni dei sindroni ematologici mediterranee. Progresso medico 50, 1, 1948.

CHINI : Etude clinique des syndromes hématologiques méditerranéens. Le Sang, 19, 1948 (348).

CHINI : Mediterranean hemopatic syndrom : Blood 4, 1949, (989).

CHOREMIS, ZERVOS, CONSTANTINIDES, ZAMMOS : Sickle cell anemia in Grèce. The Lancet 260. 6665, 26 Mai 1951, (1147-49).

CHRISTIAENS (L.), CARBIER : Maladie de Cooley chez un jeune enfant, de 12 ans splénectomisé pour ictère hémolytique.
Arch. franç. Pédiatrie 7 : 16, 1950.

COOLEY (T.B.) and LEE (P.) : Amer. J. dis. child. 30, 447, 1925.

COOLEY (T.B.) : Scritti in onore di R. JEMMA, 1, 317, 1934.

COSTE (F.), MAURIC, MILLIEZ, BRION : La forme giganto-acromégalique de la dysplasie fibreuse des os.
Sem. Hôp. n° 47, 26 Juin 1951 (2022-2031).

CROSBY, SACKS : Coïncidence d'anémie de Cooley et d'anémie pernicieuse chez un jeune Sicilien. Blood 11 : 4, 1949 (1267-1270).

DALAND (G.A.), STRAUSS (M.B.) : Relation génétique et clinique de l'anémie de Cooley et des « traits cooley ». Blood, 3 : 4, Avril 1948 (438-448).

DAMESHEK (K.W.) : Target cells anemia and erythroblastic type of Cooley's erythroblastic anemia Amer. J. Med. Sci. 200, 445, 1940.

DAMESHEK : Familial mediterranean target oval cell syndrom. Amer. J. Med. Sc. 205, 1943 (568).

DAMESHEK : Medical progress : hematology the New England J. of. Med. 234 : 23, 20 Juin 1946.

DAMESHEK : Hematology the New England J. of. Med. 234, 1947 (434-480).

DESSE (G.) et DASSONVILLE (G.) : Pachydermopériostose avec crâne en poil de brosse et luxation des hanches. Ligue franç. Contre le rhumatisme, 8, Nov. 1950.

DE SEZE (S.) JURMAND (S.A.) : Pachydermopériostose. Soc. Méd. Hôp. Paris n° 17-18, 1950 (860-865).

DOGLIOTTI : Il substrato malarico quale fattore morbogeno. Acta Medica Patavina, Février 1943.

FERRERO (V.), FORNARA (P.), SCHIAVINI (A.) : Considérations sur la splénectomie dans quelques syndromes spléniques infantiles. Boll, e mem. della soc. Piemontese di chir. 17 : 6, 15 Juin 1947.

FORNARA (P.) : Considerazioni storico geografiche sull'anemia di Cooley. Gazetta med. Italiana n° 1, Janvier 1946.

FORNARA : Le nostre conoscenze attuali sull'itero anemia con micropoikilocitosi ed aumento della resistenza typo R.G.M. n° 4, Avril 1947.

FORNARA (P.), SCHIAVINI (A.) : Relation entre les ictères hémolytiques à résistance globulaire augmentée et l'anémie de Cooley. Le Sang 21 : 3, 1950 (200-206).

FORNARA : Considérations sur les rapports entre l'anémie de Cooley et l'ictère hémolytique à résistance globulaire augmentée : thalassemia major et minor, VI° Congrès international de Pédiatrie, Zurich 1950, Résumé III.

FRONTALI (G.), STEGAGNO : Durée de vie du globule rouge dans l'anémie méditerranéenne. Helvetica pediatrica acta 6 : 4, 1951 (271-280).

FRONTALI (G.) : Vues récentes sur l'anémie méditerranéenne. Sem. Hôp. Paris n° 28, Avril 1951 (1209-1219).

GATES : Other inherited disease and abnormalitis of the blood system « Human Genetic » chapitre XV Page 634-638.

GATTO (I.) : Sur le caractère héréditaire de la maladie de Cooley Minerva medica, 7, 18, 1948 (194-198).

GATTO (I.), PURRAZZELIA : Recherche de génétique sur quelques cas de drépanocytose observés en Sicile. Pediatria n° 78, 1949.

GATTO : Sur l'hérédité de la thalassemie (microcarterocytose) et de la drépanocytose. VI° Congrès Intern. de Pédiatrie Zurich, Juillet 1950.

GIRAUD, ORSINI et ROUSSEL : Trois observations d'anémie de Cooley. Pédiatrie n° 2, 1950, 249-251.

GREPPI (E.) : Minerva medica II, 1, 1928.

GREPPI (E.) : Minerva medica I, 189, 1931.

GREPPI (E.) : Minerva medica I, 409, 1935.

HAMILTON (H.), SHEETS (R.F.), DE GOWIN (E.L.) : Stuties with in agglutinable erythrocyts counts ; analysis of mecanisme of Cooley's anemia.
J. Clin. Investigation n° 6, Juin 1950 (714-722).
in Sem. Hôp. n° 76, Oct. 1951 (3007).

KAPLAN (E.), ZUELZER (W.W.) : Etudes sur la survie des érythrocytes dans l'enfance ; étude dans l'anémie méditerranéenne. J. of Laboratory and clin. med, n° 36, Oct. 1950 (517-523).

LIEBECK (C.) : Conceptions actuelles du catabolisme de l'hémoglobine.
In Actualités biochimiques publiées sous la Direction de M. Florkin, n° 7, 1946.

MAGGIONI (G.), ASCENZI (A.) : Morbo di Cooley.
Monographie, Abbruzzini Ed. Roma, 1948.

MARMONT et BIANCHI : L'anémie méditerranéenne; perspectives pathogéniques et nosologiques.
Minerva medica 2 : 33, 18 Août 1948 (138-142).

MARIE (J.) BERNARD (J.) SEE (G.) : Syndrome hémogénohémolytique grave chez un enfant de 4 ans; guérison complète sans splénectomie.
Le Sang n° 1, 1951.

MICHELI (M.) : Relazione al XXXV° Congresso della Soc. Italiana med. Int. 1929.

MURATORE (F.) : Considérazioni e ricerche sugli esiti della splenectomia in diverse condizioni morbose. Omnia medica, Suppl. 25, Baldaci Ed. Pise 1950.

OLIVA (C.), MARINELLI (L.) : Présentation de cas et remarques cliniques et pathogéniques à propos d'érythropatries elliptopoïkilocytiques : R.G.M. Signes hématologiques et fonctionnels : la dyshémie, la résistance globulaire. Riforma medica, Naples 64 18 6 Mai 1950 (496-505).

PEROSA (L.) : I globuli rossi a bersaglio e lore significato Haematalogica Vol. XXIII, 1945, (13).

PEROSA (L.), VITERBO (F.) : Contributo allo studio radiologico e patogenetico delle alterazione scheletriche negli iteri con iperresistenza globulare.
Archivio « E. Maragliano » di patologia e clinica 3 : 2, Mars-Avril 1948, 402-432.

PEROSA (L.) : Il metabolisme del Fe e la dissociazone ipochromia ipersideremia nelle sindromi emopathiche mediterrannee : Considerazioni patogenetiche.
Riforma medica, année 58, n° 34, 1949 (807).

PEROSA (L.) : Importanza e significato delle alterazioni del metabolisme del Fe nelle sindromi emopathiche mediterranee (Morbo di Cooley e forme affini),
Rassegna di fisiopatologia clinica e teropeutica (Suppl. estrato del volume « Scritti in onore di F. GALDI » 1949.

PORTIER (A.), MESSERSCHMIT (J.), MASSONNAT (J.) : Fréquence et importance des syndromes hématologiques méditerranéens chez l'indigène musulman algérien. Soc. Med. Hôp. Alger 6-IV-1951, in Algérie Méd. n° 5, Mai 1951 (889-906).

PORTIER (A.), MESSERSCHMITT (J.), MASSONNAT (J.). ZEVACO (P.) : Syndromes hématologiques méditerrannéens chez l'indigène musulman algérien. III° Congrès d'Hygiène et de Médecine Méditerranéenne, Palerme Mai 1951.

PORTIER (A.), CABANNES (R.), MASSONNAT (J.) ZEVACO (P.) : Les syndromes hématologiques médi-

terranéens (thalassemie) chez l'indigène musulman Algérien.
Ann. Méd. 52 : 6, 1951 (608-644).

PORTIER (A.), MASSONNAT (J.), ZEVACO (P.) : Enquêtes sur la thalassemie en Afrique du Nord.
Algérie Médicale, n° 1, Janvier 1952. (23-29).

PORTIER (A.), Melle NATTER (S.), GARRE (H.), MASSONNAT (J.) : Thalassemie et syndrome neuro-hémolytique (à paraître dans la Presse Médicale).

PORTIER (A.), MASSONNAT (J.) : Epilepsie et syndrome hématologique méditerranéen (à paraître dans la Presse Médicale).

PORTIER (A.) : La thalassemie. Son intérêt et son importance en pathologie Nord-Africaine (à paraître dans Constantine Médical).

POWELL (W.N.), RODARTE (J.G.), NELL (J.V.) : Coexistence dans une famille d'origine sicilienne de traits de sickling et de thalassemie.
Blood 5 : 10, Oct. 1950 (887).

QUATTRIN (N.) : Gli iteri emolici costituzionali atipici.
Minerva Med. Ed. Torina 1949, (245).

QUATTRIN : Le diatesi emorragiche trombopatiche.
Minerva Med. Ed. Torino 1949, P. 245.

QUATTRIN : Discussion sur le rapport du Pr. L. HEILMEYER « Die hämolytischen anänien ». Travaux du II° Congrès de la Société européenne d'hématologie. Montreux 15-17 Sept. 1949, in Le Sang 21 : 2, 1950, 138.

QUATTRIN : Sulle emopatie familiari : studio su 64 casi di itero costituzionale cosidetto emolitico atipico.
Vol. II, n° 54, Oct. 1950.

QUATTRIN : The intermediate constitutional hemolytic jaundices Acta Med. Scandinavica, Vol. 138, Fasc. 5, 1950.

QUATTRIN : Le attuale concezioni di fisio semio patologia biliare e gli iteri ereditari non emolitici.
Medicina, Parma 1, 1951, 41-68.

QUATTRIN : Maladies hémolytiques et troubles des plaquettes. Soc. Franc. d'hématologie. Sce du 16 Mars 1950, in Le Sang n° 1, 1951, 71-74.

RIETTI (F.) : Atti acad. Sc. Med. Nat. Ferare 2, 14, 1925.

RIETTI : Les ictères hémolytiques à résistance globulaire augmentée. Ann. Méd. 41 : 5, Mai 1937.

RIETTI : Ictères hémolytiques à type macrocytaire avec augmentation de la résistance globulaire.
Le Sang, 21 . 3, 1950, 195-200.

RIETTI : III° Intern. Congrès. hématol. Cambridge 1950.

RIETTI : Vecchio e nuovo in tema di anemie emolitiche con resistanza globulare aumentata.
Giornale di clin. med. Anno XXXII, Fas. 1, 1951.

SARROUY (Ch.), PORTIER (A.) : Les syndromes neuro-hémolytiques. Sem. Hôp. n° 15, 26 Fév. 1950 (649-653).

SARROUY (Ch.), PORTIER (A.) : Les syndromes neuro-hémolotiques.
Le Sang 21 : 9, 1950 (779-782).

SARROUY (Ch.), PORTIER (A.) : Les syndromes neuro-hémolytiques XIII° Congrès des Pédiatres de langue française, Alger 8 Mai 1951.

SARROUY (Ch.) CABANNES (R.) : Anémie de Cooley, observation familiale. Soc. de Péd. Filiale d'Alger, Sce du 17 Déc. 1950.

SARROUY (Ch.), CABANNES (R.), MASSONNAT (J.), ZEVACO (P.) : La thalassemie chez l'enfant indigène algérien.
Soc. Franç. Péd. Filiale d'Alger, Sce du 27 Juil. 1951.

SARROUY (CH.), CABANNES (R.), MASSONNAT (J.), ZEVACO (P.) : La thalassemie chez l'enfant indigène Nord Africain Arch. Franc. Péd. 9 : 2, 1952 (140-147).

SARROUY (Ch.), CABANNES (R.), SENDRA (L.), ZEVACO (P.) : Thalassemie et Syndromes Neuro-hémolytique

(à paraître dans les Bulletins et Mémoires de la Médicale des Hôpitaux de Paris).

SCHIAVINI (A)., BUSSI (L.) : Contributo alla conoscenza del quadro midollare nella syndrome di R.G.M. Haematologica 30 : 4, 1947.

SCHWARZ-TIENE (E.) : Funzionalità epatica e modificazioni della protidemia nel anemia mediterranea (tipo R.G.M. e tipo Cooley). Minerva ped. Anno 1, n°3, Mars 1949.

SCHWARZ-TIENE (E.) : Observation clinique et sérologique sur le favisme. Le Sang, 21 : 3, 1950, (221-226).

SCHWARZ-TIENE : Anomalies héréditaires du D.H.M. dans l'anémie méditerranéenne de Cooley.
Le Sang, n° 9, 1951.

SILVESTRONI, BIANCO : Séance extraordinaire du 18 Mars 1945 de l'Acad. Méd. de Rome : L'elliptocytose chez l'homme.

SILVESTRONI, BIANCO : La microcitemia.
Minerva med. II, 37, 1946.

SILVESTRONI, BIANCO : Il policlinico sezzione pratica 56. 50, 1, 1949.

SILVESTRONI : Les tendances modernes sur les facteurs étiologiques et pathogéniques de la maladie de Cooley.
Il Policlinico 54 : 43, 27 Octobre 1947.

SILVESTRONI : Emopatie familiari a substrato microcitemico e falcemico. Il Policlinico sezzione pratica 57 : 26, 26 Juin 1950. (841-854).

STORTI : Aspect actuel de la biochimie hématiale.
III° Congrès de la Soc. Intern. Europ. d'hématologie Rome 3 Octobre 1951 in P. Med. n° 4 1952.

STRAUSS M.B.), DALAND (G.A.), FOX (H.J. : Anémie microcytique familiale. Observation de 6 cas d'altération sanguine dans une famille italienne.
Amér. J. Med. Sc. 201, 30, 1941.

STURGIS (C.C.) : Anémie méditerranéenne : Traité d'Hématologie C.C. Thomas, Springfield 1ère ed. 1948, P. 346.

SURINYACH (R.) : Contribucion al estudio de las hemopatias mediterraneas y del fabismo. Un foco balear. Medicina clin. ano 9, 26, 3, Mars 1951 (157-163).

TOLENTINO (P.) : Méthode quantitative pour l'étude de la fragilité mécanique de l'érythrocyte chez le sujet normal et thalassémique.
Bol. Soc. Ital. Biol. Exper. Napoli 26 : 3, Mars 1950 252-253).

VALENTINE (W.N.), NELE (J.V.) : Hematologic and genetic study of the transmission of thalassemia (Cooley's anemia).
Arch. of. Intern. Med. 74 : 3, 1944 (185).

VALENTINE NELE : Fréquence de la thalassemie.
Amer. J. of Med. Sc. Mai 1945 P. 568.

VALENTINE, NELE : Etude génétique sur la thalassémie.
Amer. J. of Med. Sc. 32, 38, 1947.

VIRDIS (S.) : Fréquence des anomolies hématologiques chez des enfants apparemment sains.
Riv. med. Ital. 28 : 5, 1948.

WHIPPLE (G.H.), BRADFORD (W.L.) : Anémie raciale ou familiale avec altérations osseuses et du métabolisme des pigments.
Amer. Jo. Dis. Child. 44 : 336, 1932.

WHIPPLE, BRADFORD : Maladie méditerranéenne (thalassemie : anémie érythroblastique de Cooley). Association d'une surcharge pigmentaire simulant l'hémochromatose.
Journ. de Ped. 9, 979, 1936.

WINTROBE (M.N.) : Clinical hematology. Ed. Les and Febiger, Philadelphie 2ème ed. 1946, (561).

WOLMAN (I.J., DICKSTEIN (B.) : Evolution des conceptions dans l'anémie méditerranéenne.
Amer. J. of. Med. Ss. 1946, (723).

ZUELZER (W.) : Normal and pathologic of the bone marrow.
Amer. J. dis. Child. 77 : 482, 1949.

TABLE DES MATIERES

Pages

INTRODUCTION 11

PLAN 19

CRAPITRE I. — LA THALASSEMIA

Historique 23
Terminologie 28
Etiologie 31
Etude clinique.
Thalassemia major 45
Thalassemia minor 64
Thalassemia minima 91
Diagnostic différentiel 98
Anatomie pathologique 113
Pathogénie 119
Thérapeutique 168
Pronostic 176
Prophylaxie 177

CHAPITRE II. — LES ENQUETES

Statistiques hospitalières 183
Constatations d'enquêtes 185

CHAPITRE III. — CONCLUSIONS 195

BIBLIOGRAPHIE 207
TABLE DES MATIERES 217

Vu :

Le Président du Jury :

Monsieur le Professeur SARROUY

Le Doyen

Monsieur le Professeur SARROUY

Vu et permis d'imprimer :

Alger, le 3 Mars 1952

Le Recteur de l'Université

GAU

ALGER
Imprimerie F. MICHAUD
—
1952